

Université de Paris
FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E S

pour l'obtention du

DOCTORAT D' ETAT EN PHARMACIE

présentées et soutenues le 1950

Par Philippe F.B.X. THIBAUT

Pharmacien

Licencié es-sciences physiques

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la faculté de pharmacie de Paris

1er SUJET : Recherches sur la relation entre le pouvoir
rotatoire et l'odeur.

2ème SUJET : Proposition donnée par la Faculté.

JURY

M.M. GUILLOT, Président,

VALETTE, Professeur,

CAVIER, Maître de Conférence.

PARIS-1950

Université de Paris
FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E S

pour l'obtention du

DOCTORAT D' ETAT EN PHARMACIE

présentées et soutenues le 1950

Par Philippe F.B.X. THIBAUT

Pharmacien

Licencié es-sciences physiques

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la faculté de pharmacie de Paris

1er SUJET : Recherches sur la relation entre le pouvoir
rotatoire et l'odeur.

2ème SUJET : Proposition donnée par la Faculté.

JURY

{ M.M. GUILLOT, Président,

VALETTE, Professeur,

CAVIER, Maître de Conférence.

PARIS-1950

HAARLEM 1871



PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. René FABRE, Doyen
DELABY, Assesseur
G. CUVIER, Secrétaire
L. JEANDEL, Rédacteur principal
E. BUVAT, Commis
Mme M.G. ESPINASSE, Commis
M. A. QUILLIOT, Commis

PROFESSEURS

MM. FABRE		Toxicologie.
DELABY		Pharmacie chimique.
SARTORY		Microbiologie.
PICON		Chimie minérale.
MASCRE		Botanique.
FLEURY		Chimie biologique.
JANOT		Pharmacie galénique.
CHARONNAT		Chimie organique.
VALETTE		Zoologie appliquée.
BEDEL		Législation, Déontologie et Histoire de la Phar- macie.
PARIS		Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
GUILLLOT		Physique.
GAUTIER		Chimie analytique.
RAOUL		
DOMANGE		} Professeurs sans chaire.
CRETE		
COURTOIS		

Doyen honoraire : M. RADAIS, O.

Professeurs Honoraires :

MM. DELEPINE,	et LEBEAU,	Membres de l'Institut,	
PERROT,	, COUTIERE,	BOUGAULT,	LUTZ,
I. GORIS,	, HERISSEY,	LAUNOY,	SOMMELET,

MAITRES DE CONFERENCES

MORETTE		Sciences physiques et chimiques.
CAVIER		Sciences naturelles.
LAMBIN (Mlle)		Sciences naturelles.
TRUHAUT,		Sciences physiques et chimiques.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. CORRIEZ	Physique.
HAPISPE, travaux pratiques de Ière Année.....	Chimie générale et pharmaceutique.
DEYSSON	Botanique.
GERMAN	Microbiologie
GIRARD	Chimie biologique
MANGEOT	Chimie 4ème année.
PIETTE	Biologie animale.
RENAULT H.	Chimie analytique.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER ,

Bibliothécaire { Mlle LAVAUD,
 { Mme KREHMER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL GUILLOT

en témoignage de ma
respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552427_0014

INTRODUCTION

Le but de ce travail est de préciser les relations entre la structure moléculaire et l'odeur dans le domaine très particulier de l'isomérisation optique.

C'est une notion maintenant classique que les moindres changements de structure moléculaire ont un retentissement sur l'odeur. En particulier, il suffit de cycliser une molécule longue pour modifier complètement l'odeur (pseudo-ionone se cyclisant en ionone). Le cas le plus frappant est celui de l'isomérisation cis-trans : le géraniol est un alcool primaire à fonction éthylénique, doué d'une odeur de rose très forte. Son isomère, le nérol, a exactement la même structure, à cette isomérisation près, et l'odeur est beaucoup plus faible, citronnée et marine (rappelle l'huître fraîche).

Dans le cas de l'isomérisation optique, il est, d'autre part, bien établi que l'action pharmacodynamique, quelle qu'elle soit, est généralement qualitativement la même, mais quantitativement différente quand on passe de l'isomère droit à l'isomère gauche. Le racémique se comporte, en général, qualitativement, lui aussi, comme le droit et le gauche, mais son activité est la moyenne arithmétique de celle des deux composés actifs. Nous reviendrons plus loin en détail sur ce point de physiologie générale.

En ce qui concerne l'odeur des composés optiquement actifs, la question a été posée il y a déjà longtemps, en particulier par J. Von BRAUN et ses collaborateurs, qui avaient conclu à une différence de qualité et d'intensité d'odeur entre composés inverses optiques. Plus récemment, les travaux de Y.R. NAVES sur l'ionone, et de W. DOLL et K. BOURNOT sur les menthols, concluent, au contraire, à l'égalité des seuils de perceptibilité des composés droits et gauches dans ces deux cas.

Un travail récent de M. GUILLOT et R. BABIN a montré que, dans le cas du méthylhexylcarbinol, il y avait identité d'odeur des composés droit et gauche en ce qui concerne la qualité, mais que l'intensité était très différente (rapport d'activité: 3,3).

Monsieur le Professeur GUILLOT nous a proposé d'examiner ce qui se passerait si on s'adressait à un composé odorant optiquement actif d'odeur complexe, c'est-à-dire un composé doué à la fois de deux odeurs distinctes, auquel la muqueuse olfactive serait inégalement sensible. On peut admettre que, dans ce cas, les cellules sensorielles touchées sont très probablement différentes pour chacune des deux odeurs, c'est-à-dire que si les vapeurs du produit existent dans l'air à très faible dose, elles frapperaient d'abord les cellules sensibles à une des odeurs,

tandis qu'à dose plus forte, les deux types de cellules seraient touchés, et les deux odeurs perçues simultanément. On peut alors espérer observer une différence de qualité d'odeur entre les composés droit et gauche, même si pour chacune des deux odeurs il n'y a qu'une différence d'intensité dans la perception. Supposons, en effet, que le rapport d'activité soit dans un cas de 2, et dans l'autre de 4, par exemple, l'un des composés aura un parfum dans lequel dominera surtout une des deux odeurs, tandis que ce sera le contraire pour son inverse optique.

Nous nous sommes arrêtés à l'iso-bornéol qui est, à ce point de vue, doué d'une propriété très frappante : à très faible dose, son odeur dominante est celle du celluloid avec un fonds camphré, tandis qu'à dose plus forte, il semble que les cellules sensibles à l'odeur de celluloid soient inhibées, et on ne perçoit plus à côté du fonds camphré qu'une odeur forte et désagréable de moisi. On pouvait donc espérer, en séparant les iso-bornéols droit et gauche, trouver à l'un des deux, une odeur dominante de celluloid et à l'autre une odeur dominante de moisi.

La réalisation de cette recherche nous a obligé à examiner quelles étaient les méthodes de séparation d'inverses optiques applicables dans des cas de ce genre, et nous avons tenté d'apporter quelques perfectionnements aux procédés chimiques utilisables. Nous avons, d'autre part, fait une revue générale de toutes les actions pharmacodynamiques étudiées sur des corps optiquement actifs, et nous avons terminé par l'examen des propriétés olfactives dépendant de l'iso-bornéol lui-même.

Notre travail comprend donc quatre parties : Les deux premières, théoriques, traitent de l'isométrie optique en général et des propriétés physiologiques des antipodes. Les deux suivantes constituent la partie expérimentale et rapportent les études que nous avons effectuées sous la direction de Monsieur le Professeur GUILLOT sur le dédoublement des composés asymétriques et les propriétés olfactives des isomères optiques.

Je remercie Monsieur le Professeur VALETTE et Monsieur CAVIER, Maître de Conférences, d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de ma thèse.

Monsieur le Professeur GUILLOT a été pour moi le guide indispensable; il a bien voulu me confier ce sujet d'études et, avec la plus grande indulgence, ne cessa de me prodiguer son aide et ses conseils. Je le prie d'accepter l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance pour la très grande part qu'il a prise à ce travail.

Je suis enfin heureux de trouver ici l'occasion de remercier Monsieur le Professeur PICON de l'accueil bienveillant qu'il m'a toujours réservé.

Table des Matières

1ère Partie

L'Isomérisie optique

- Ch. I Généralités sur les composés optiquement actifs
- Ch. II Méthodes de dédoublement des composés asymétriques

2ème Partie

Comparaison physiologique des isomères optiques

- Ch. I Goût et Stéréoisomérisie optique - Critique des mesures Gustatives
- Ch. II Activité pharmacodynamique et stéréoisomérisie optique
- Ch. III Odeur et stéréoisomérisie optique

3ème Partie

Contribution au dédoublement des composés asymétriques

- Ch. I Dédoublement de l'Isobornéol
- Ch. II Essai de dédoublement du Bornéol
- Ch. III Essai de dédoublement du Styralol
- Ch. IV Préparation d'un monoacide optiquement actif, l'acide tartramique

4ème Partie

Etude olfactive des isomères optiques

- Ch. I Etude olfactive de l'Isoborneol racémique
- Ch. II Comparaison olfactive des Isoborneols optiquement actifs

Conclusion

PREMIERE PARTIE

L'ISOMERIE OPTIQUE

Chapitre I -----

GENERALITES SUR LES CORPS OPTIQUEMENT ACTIFS

L'étude des corps qui font tourner le plan de la lumière polarisée rectiligne débuta aux environs de 1840 avec la découverte par BIOT du pouvoir rotatoire; elle s'est ensuite poursuivie par les travaux de PASTEUR sur l'acide tartrique et a abouti, après de nombreuses recherches, à notre conception actuelle de l'activité optique. Nos connaissances sur cette question peuvent se résumer ainsi :

I. L'existence du pouvoir rotatoire à l'état liquide est due à la dissymétrie de la molécule. Ce principe peut recevoir une forme encore plus rigoureuse et plus mathématique, et s'exprimer en ces termes : "Pour qu'un composé possède l'activité optique, il faut et il suffit que sa molécule ne possède pas de plan de symétrie".

Cette condition se réalise lorsque la molécule ne peut se superposer à son symétrique par rapport à un plan, ou plus vulgairement, à son image dans un miroir. La structure asymétrique se traduit dans la forme cristalline par l'hémiédrie. Ce caractère définit les cristaux qui possèdent seulement la moitié des faces prévues par la loi de Haüy et qui, pour cette raison, ne sont pas superposables à leur image, dans un miroir. Un cas particulier de dissymétrie est celui des corps qui possèdent un carbone asymétrique, c'est-à-dire un atome de carbone uni à quatre radicaux différents. On ne peut cependant pas lier l'existence du pouvoir rotatoire à la présence de tels atomes, car l'activité optique peut apparaître chez des composés n'en possédant pas, comme par exemple les dérivés bi-phenyliques,

2°) Tout composé asymétrique et doué, de ce fait, d'un pouvoir rotatoire $+\alpha_D$ a un isomère qui manifeste un pouvoir rotatoire $-\alpha_D$ égal et de sens opposé, mais présente des caractères physiques et chimiques identiques (même point de fusion, même solubilité, mêmes chaleurs de dissolution, etc.). La molécule de ce nouveau composé est l'image de la molécule

du premier par rapport à un miroir et lui correspond comme la main gauche correspond à la main droite. Ces deux inverses optiques, qui rentrent dans la classe des stéréoisomères, se nomment aussi antipodes ou enantiomorphes, mots traduisant bien leur parenté.

3°) La réunion de deux inverses optiques en solution peut se faire sans dégagement de chaleur, elle donne alors naissance à un simple mélange qui, par évaporation, redonne les deux séries de cristaux droits (d) et gauches (l) juxtaposés les uns à côté des autres. Mais elle peut dans d'autres cas se faire avec dégagement de chaleur et donner alors une véritable combinaison. L'évaporation ne donne plus alors qu'une seule série de cristaux de la combinaison moléculaire droit plus gauche, qui prend le nom de racémique (d+l). Ce nouveau corps possède des caractères voisins, mais bien distincts, cependant, de ceux de ses composants; il a, en particulier, un pouvoir rotatoire nul. L'examen des formes actives et racémique de l'acide tartrique et de l'éphédrine montre nettement ces différences de propriétés.

	<u>Point de fusion</u>	<u>Pouvoir rotatoire</u>
Acide tartrique droit ou gauche	$T_f = 170^\circ$	$[\alpha] +15^\circ$
Acide tartrique racémique	$T_f = 204^\circ$	$[\alpha] 0$
Ephédrine droite ou gauche	$T_f = 40^\circ$	$[\alpha] \pm 6^\circ,3$
Ephédrine racémique	$T_f = 74^\circ$	$[\alpha] 0$

Le racémique peut donc se définir comme la substance inactive formée par la combinaison des isomères droit ou gauche et s'en distingue par une densité, une solubilité, une forme cristalline et un point de fusion différents. En réalité, il est souvent difficile de distinguer le vrai racémique du mélange.

4°) M. DELEPINE¹ a donné le nom de racémique actif à la molécule résultant de la combinaison d'un isomère droit (a+) d'une substance A à l'isomère gauche (b-) d'une substance B très voisine par sa constitution de la première A. L'activité optique n'est plus forcément nulle et apparaît comme phénomène accessoire. L'affinité de (a+) pour (b-) est alors voisine de celle de (a-) pour (b+).

Si l'on considère les deux couples (a+) et (a-) ou (b+) et (b-) d'isomères optiques correspondant aux deux substances asymétriques A et B, la formule générale du racémique actif formé par la réunion du même nombre de molécules lévogyres et dextrogyres est :

$$p (a+) + (1-p) (b+) + \left[p' (a-) + (1-p') (b-) \right] \text{ avec } 0 < p < 1$$

et $0 < p' < 1$

Quelles que soient les valeurs de p et p' comprises entre 0 et 1, ce composé contiendra autant de formes droites et gauches. Pour des valeurs données de $(a \pm)$ et de $(b \pm)$ le pouvoir rotatoire sera fonction de p et p' .

L'auteur a vérifié sa théorie avec le chloro-camphresulfonate de calcium ($[\alpha_D] = +93$) et le bromo-camphresulfonate de calcium ($[\alpha_D] = +63$).

a) Il unit une molécule de chloro-camphresulfonate droit à une molécule de bromocamphre sulfonate gauche, ce qui revient à faire $p = 1$ et $p' = 0$ dans la formule générale.

Le racémique formé (d - chlorocamphre sulfonate de calcium + l - bromocamphresulfonate de calcium), a un pouvoir rotatoire $[\alpha_n] = -20^\circ$.

b) La même opération faite avec une molécule de chloro-camphre sulfonate de calcium gauche et une molécule de bromocamphre sulfonate de calcium droit, ce qui revient à faire $p=0$ et $p'=1$ dans la formule générale, conduit au racémique (l - chloro-camphre sulfonate de calcium + d-bromocamphre sulfonate de calcium) qui a un pouvoir rotatoire $[\alpha_D] = +20^\circ$. Le mélange de ces deux racémiques actifs $[\alpha_D] = +20^\circ$ et $[\alpha_D] = -20^\circ$ conduit au vrai racémique inactif.

Des expériences analogues faites avec les rhodotrioxalates et iridotrioxalates de potassium qui possèdent des structures asymétriques ont abouti à des résultats comparables.

5°) L'union chimique d'un corps actif à une molécule inactive ne modifie pas le caractère d'énantiomorphie des formes droite et gauche qui demeurent, après cette transformation chimique, l'image l'une de l'autre par rapport à un miroir et conservent des propriétés physiques identiques. Ainsi la salification de l'acide tartrique racémique (d+l) par la soude donne des sels alcalins droit (d) et gauche (l) qu'aucune analyse immédiate ne peut séparer.

Par contre, la combinaison d'une molécule active L à un racémique (d+l) fait apparaître deux composés Ll et Ld qui ne sont plus des antipodes; ils se distinguent alors par leurs propriétés physiques et notamment par leurs pouvoirs rotatoires qui n'ont plus de rapport entre eux. Ainsi, l'action de la brucine levogyre (L) sur l'acide tartrique racémique (d+l) engendre deux sels Ld et Ll qui peuvent être séparés par cristallisation fractionnée. Ces faits sont à la base d'une méthode de dédoublement des racémiques.

6°) Deux antipodes optiques réagissent différemment à une action dissymétrique à condition que la dissymétrie du phénomène physique utilisé soit du même type que la dissymétrie de la molécule (absence de plan de symétrie). Les expériences suivantes illustrent bien cette propriété :

a) Adsorption sur de la laine fraîche et blanche.

La laine est une substance naturelle dont les fibres contiennent des composés optiquement actifs. Placée au contact d'un colorant asymétrique, elle fixera de préférence un des deux antipodes.

Une solution contenant 1 gr. d'acide m.-azo, β - naphthol-mandélique dans 75 gr. d'acide acétique est traitée avec 2gr.50 de laine à 20° pendant 24 heures. La solution est alors filtrée et examinée au polarimètre (lampe Mazda 250 Watts en atmosphère d'azote) A la 24ème heure, on trouve une déviation $\alpha_D = -0^\circ,66$. On ajoute alors de la laine fraîche, et à la 48ème heure, la rotation est $\alpha_D = -0^\circ,91$. (Les auteurs n'ont pas rapporté la longueur du tube d'observation.)

Le liquide s'est donc enrichi en colorant levogyre, et on en conclut que la forme droite s'est fixée plus rapidement que la forme gauche. (CW. PORTER et H.K. IHRING) 2

Cette méthode, qui conduit malheureusement à la mesure de très petits angles, ne permet pas de bonnes déterminations des coefficients d'adsorption et A.W. INGERSOLL et R. ADAM emploient un autre procédé. L'expérience est conduite parallèlement sur deux solutions contenant chacune un des isomères optiques et recevant des échantillons de laine identique. Des mesures colorimétriques permettent de suivre la lente diminution de la concentration du colorant dans chaque solvant et de comparer le mode de fixation des deux antipodes. Un premier couple d'expériences utilisant le produit de condensation de l'acide phenyl-amino-acétique droit ou gauche avec la dimethylaniline a montré que le colorant droit se fixait plus rapidement que le gauche. Mais une deuxième série d'essais effectués avec le produit de condensation de ces mêmes acides (droit ou gauche) avec le naphthol n'a mis en relief aucune différence entre les modalités de l'adsorption de chaque isomère.

Cette adsorption sélective d'un des antipodes par un composé asymétrique permet de prévoir tout l'intérêt que présentent en biologie les corps énantiomorphes. La matière vivante et le tissu nerveux, notamment, sont optiquement actifs et possèdent une structure asymétrique; ils fixeront donc plus facilement une des formes optiques que l'autre et il en résultera une différence d'activité des antipodes. Cette opinion, qui fut émise pour la première fois par PASTEUR, a été confirmée par de très nombreux auteurs, et nous rapporterons plus loin les plus intéressants résultats obtenus dans le domaine de la sapimétrie de l'olfactimètre et de la pharmacodynamie.

b) photolyse sélective.

Une lumière polarisée circulairement, donc asymétrique, intervenant dans une réaction photochimique modifie davantage un des antipodes que l'autre. Ce phénomène a été pressenti par A. COTTON₄ et bien étudié par W. KUHN₅₋₆ et ses collaborateurs. Deux

solutions de bromo-propionate d'éthyle racémique (d+l) sont soumises à l'action de lumière ultra-violette polarisée circulairement : la première reçoit un faisceau polarisé à droite et acquiert un pouvoir rotatoire droit; la seconde reçoit un faisceau polarisé à gauche et acquiert un pouvoir rotatoire gauche. Les déviations constatées sont très faibles ($\alpha_D \pm 0^\circ,5$). (W. KUHN et E. BRAUN) 5 Un autre essai sur l' α -diméthylamide de l'acide azido-propionique a donné des rotations plus démonstratives ($\alpha_D = + 0^\circ,78$ et $\alpha_D = - 1^\circ,04$) (W. KUHN et E. KNOPF) 6 L'une des deux formes est, semble-t-il, moins vite détruite que l'autre. Ces expériences montrent que l'intervention d'un phénomène asymétrique est indispensable à l'apparition du pouvoir rotatoire, et elles revêtent un intérêt théorique considérable.

7°) La configuration spatiale a une grande importance dans les phénomènes biologiques.

a) Les molécules de protéines sont exclusivement constituées d'acides aminés optiquement actifs, les acides racémiques ne se trouvent jamais dans la nature et ne peuvent être obtenus que par synthèse. Ce fait se répète d'ailleurs pour de très nombreux composés naturels qui se distinguent de leur homologue de synthèse par leur activité optique. Citons, en particulier, le camphre naturel qui est détroué alors que le camphre synthétique est inactif.

b) La spécificité des diastases est souvent réglée par la stéréoisomère optique du composé sur lequel elles interviennent, et de nombreux enzymes n'agissent que sur l'un des deux isomères. La β - glucosidase de l'émulsine des amandes n'hydrolyse que les glucosides contenant du β - glucose. Les phosphatases de la levure mises en présence d'esters d'alcools asymétriques libèrent de préférence une des deux formes énantiomorphes. (P. Fleury et J. Courtois). 7

La grande finesse des réactions biologiques laissait d'ailleurs deviner l'importance de l'énantiomorphie dans leur mécanisme chimique.

Conclusion -

L'activité optique d'un composé est le reflet de la structure de sa molécule et les propriétés qui dépendent de cette constitution sont nécessairement liées au pouvoir rotatoire. L'étude de ces relations doit donc a priori être toujours intéressante.

Chapitre II

METHODES DE DEDOUBLEMENT DES COMPOSES ASYMETRIQUES RACEMIQUES

La synthèse des composés asymétriques se fait habituellement à partir de molécules symétriques. Dans ces conditions, il n'y a aucune raison pour qu'un isomère optique se fasse de préférence à l'autre, et les réactions aboutissent à des racémiques, c'est-à-dire à des mélanges optiquement inactifs. L'acide tartrique préparé par synthèse n'a aucun pouvoir rotatoire et correspond à une combinaison racémique de droit et de gauche.

Le dédoublement des racémiques en leurs deux antipodes devient donc un problème pratique particulièrement important, chaque fois qu'on cherche à faire la synthèse d'une molécule droite ou gauche. De plus, il est indispensable de partir d'un racémique pour comparer deux antipodes rigoureusement identiques.

Ce chapitre expose les plus intéressantes méthodes de dédoublement. Les trois premières ont été indiquées par L. PASTEUR; les dernières sont plus récentes.

1^o - Dédoublement spontané par cristallisation.

Cette méthode ne s'applique pas aux vrais racémiques qui sont des combinaisons, mais à des mélanges équimoléculaires d'isomères droit et gauche. La solution du composé asymétrique est placée au-dessus ou au-dessous d'une certaine température, dite température d'inversion, pour laquelle la combinaison racémique se transforme en un mélange équimoléculaire des deux antipodes. La cristallisation fait alors apparaître les deux sortes de cristaux, dits hémiedriques. Elle peut être facilitée par l'ensemencement de la solution inactive avec un germe de la forme levogyre ou dextrogyre. Ce procédé n'a réussi qu'avec une douzaine de corps. Les deux exemples les plus illustres sont le dédoublement du tréhalose de Sodium et d'ammonium par L. PASTEUR⁸ et celui de l'asparagine, par A. PIUTTI.⁹

2^o - Dédoublement biologique.

Cette élégante méthode fait agir un microorganisme sur un milieu de culture contenant le racémique à dédoubler. L'être vivant essentiellement asymétrique se développe aux dépens d'un des isomères; l'expérimentateur suit au polarimètre l'évolution du pouvoir rotatoire et arrête l'opération quand ses variations deviennent nulles. J. HOUBEN¹⁰ donne une liste de composés ainsi dédoublables avec le microorganisme s'y rapportant. Citons quelques cas intéressants : le Penicillium glaucum détruit la forme levogyre de l'alcool amylique racémique. Le Bacterium Termo détruit le composé droit du propylène glycol. La

levure attaque plus rapidement les d-glucose, d-manmose, d-fructose que leurs inverses optiques. Ces différences d'action sont dues à la spécificité de la diastase secrétée qui attaque une des formes et non l'autre. (P. Fleury et J. Courtois) 7.

Malheureusement, ces procédés sont bien imparfaits. Le microorganisme ne respecte jamais complètement l'autre forme, et le produit final est habituellement un mélange des deux formes. D'autre part, le terme de la réaction est assez difficile à saisir.

3° - Dédoublement par combinaison à un corps actif A.

En combinant au racémique (d+l) B une molécule active l ou d A, on fait disparaître l'énantiomorphie des deux antipodes de B. Cette méthode peut s'appliquer suivant différents schémas.

a)- A l'aide du couple de composés actifs d A et l A.

Un isomère d A, par exemple, réagit sur le racémique (d+l)B et donne naissance à deux composés dA dB + dA lB. Le moins soluble des deux, dAdB, par exemple, cristallise en majeure partie et isole ainsi une bonne fraction de dB; dAlB reste en solution avec un peu de dAdB.

On fait ensuite réagir l'autre isomère, ici lA sur le racémique (d+l)B il se fait lA.dB + lAlB. Le composé le moins soluble est alors le symétrique de dA.dB, c'est-à-dire lA.lB; il cristallise en grande partie et permet l'isolement d'une bonne fraction de lB.

Ce procédé donne facilement les antipodes dB et lB et réduit au minimum les manipulations de cristallisation fractionnée. Malheureusement, le dédoublement ne porte que sur une partie du racémique et il est très rare de pouvoir disposer des deux antipodes, c'est notamment impossible pour les alcaloïdes.

b)- A l'aide d'un seul composé actif dA, par exemple.

On fait les mêmes combinaisons dA.dB + dAlB, mais il faut pousser plus loin le fractionnement pour séparer complètement dA.dB de dA.lB et isoler les deux antipodes dB et lB.

On évite quelquefois la cristallisation fractionnée en recourant à un deuxième corps actif dA' ou lA". Le premier dépôt cristallin, dA dB, par exemple, contenant l'isomère droit dB, est séparé, la solution mère est récupérée et le corps dA qu'elle contient à l'état de dA.lB (avec des traces de dA.dB) est remplacé par un autre dA' ou lA". Ce nouveau composé dA' ou lA" est tel qu'il fasse cristalliser en tête un complexe, cette fois-ci, l'isomère gauche lB et non plus l'isomère dB. Malheureusement, aucune indication théorique ne guide dans la recherche de dA' ou lA" et l'expérimentateur peut tâtonner longtemps.

A.W. Ingersoll ¹¹ a préconisé une élégante méthode qui conduit aux quatre antipodes de A et de B à partir des deux racémiques (d + l) A (d + l)B et d'un seul composé actif dA, par exemple. Il fait agir dA sur un excès de (d+l)B. Un des antipo-

des formés, 1B.dA par exemple, se sépare. Sa dissociation régénère dA et donne 1B. La solution mère qui contient dB souillé de racémique (d+l)B reçoit une quantité équimoléculaire de (d+l)A le symétrique de 1BdA : 1A.dB cristallise alors le premier et sa dissociation donne 1A et dB. Ce procédé qui suppose seulement que les sels actifs sont moins solubles que le racémique (d+l)A. (d+l)B. peut être très intéressant.

Cet exposé appelle quelques remarques complémentaires :

1- La combinaison du corps actif dA ou 1A avec le racémique (d+l)B ne se fait pas toujours directement, et on a souvent recours à des doubles décompositions. Le mélange de quantités équimoléculaires de Sulfate neutre de Brucine et de Tartrate disodique conduit ainsi au tartrate de Brucine et au Sulfate de Sodium.

2- L'expérimentateur a intérêt à utiliser des acides ou des bases fortes, de façon à réaliser une solide salification.

3- Il faut bloquer un des carboxyles des diacides actifs COOH-R-COOH pour éviter la formation de composés tels que 1B -COO-R-COO dB qui régénérant le racémique (l+d)B ne permettraient aucune séparation des antipodes. Nous avons mis au point la préparation d'un acide tartramique actif ne possédant qu'une des acidités de l'acide tartrique. $\text{NH}_2\text{-CO-CHOH-CHOH-COOH}$.

4- Le dédoublement des composés neutres peu réactifs, comme les alcools ou les aldehydes est bien plus délicat que celui des bases ou des acides. Nous avons personnellement utilisé la méthode préconisée par A.Haller en 1889 (12). L'estérification de l'alcool racémique (1 molécule) avec l'anhydride phtalique (1 molécule) conduit au phtalate acide d'alcoyle; celui-ci est alors salifié par une base active. Le radical phtalique s'est uni par un carboxyle à l'alcool et par un autre à la base; il a ainsi réalisé la jonction de deux composés sans affinité mutuelle.

5- Les bases utilisées sont habituellement des alcaloïdes. Notre choix s'est porté sur le Brucine qui est relativement peu coûteuse et assez abondante; elle possède des solubilités plus intéressantes que la Strychnine et n'a aucune odeur gênante pour la comparaison olfactive des inverses optiques obtenus.

4° - Adsorption sélective.

La différence qui existe entre les taux d'adsorption des formes droite et gauche sur une substance optiquement active pourrait conduire à une méthode simple et pratique de dédoublement. Une tentative a été réalisée par G.H.Henderson et H.C. Rule (13). Une solution de para-phenylene-bis-imino-camphre racémique dans du pétrole léger contenant 12 à 15 pour 100 de benzine passe sur une colonne de d-lactose activé par 3 heures de chauffage à 40° sous vide. La forme droite s'accumule au sommet du tube alors que la gauche se concentre à la partie inférieure.

En répétant plusieurs fois cette opération sélective, on pourrait théoriquement arriver à obtenir les deux antipodes à l'état pur.

Ce procédé peut s'utiliser avec n'importe quel composé actif à la condition qu'il soit insoluble dans le liquide le baignant et contenant le racémique à dédoubler. Cette restriction limite beaucoup son emploi.

6° - Photolyse fractionnée.

A la suite de A. Cotton (4), W. Kuhn et son école (5-6) on peut concevoir l'isolement de l'un des deux antipodes par élimination photochimique de l'inverse optique dans la combinaison racémique. Les expériences sur le bromo-propionate d'éthyle et la diméthyl-amide de l'acide azido-propionique ont montré que la lumière polarisée circulairement agit plus particulièrement sur un des deux isomères. Cette méthode est susceptible d'extension, mais pour l'instant, son faible rendement diminue considérablement son intérêt.

Conclusion.

Le procédé le plus employé est le dédoublement par combinaison du racémique à un corps actif; les autres méthodes présentent surtout un intérêt théorique ou historique.

DEUXIEME PARTIE

COMPARAISON PHYSIOLOGIQUE DES ISOMERES OPTIQUES

Chapitre I -----

SAVEUR ET STEREOISOMERIE OPTIQUE CRITIQUE DES MESURES GUSTATIVES.

Les vieux pharmaciens contrôlaient souvent leurs préparations en appréciant leurs saveurs; ils ne se doutaient pas que leurs papilles gustatives pourraient devenir un jour les témoins de l'isomérisie optique. Comme l'a montré l'étude des acides aminés, les formes droite et gauche d'un composé asymétrique ne provoquent pas toujours la même impression sur les nerfs du goût. Malheureusement, les indications d'un tel sens varient considérablement avec les conditions de l'expérience, et la sapimétrie, ou mesure des saveurs, se heurte à de grandes difficultés. L'introduction de notions quantitatives dans un domaine aussi subjectif serait cependant indispensable pour donner à cette branche de nos connaissances un incontestable caractère scientifique. Ce chapitre mentionnera les principaux composés asymétriques dont la saveur varie avec la forme optique. Nous essaierons ensuite de montrer la complexité des phénomènes de la gustation et de préciser les conditions qui pourraient conduire à des mesures sérieuses.

1^{re}) - Observations qualitatives.

Une note de A. Piutti (9) présentée par L. Pasteur à l'Académie des Sciences en 1886, attire l'attention sur les différences de goût que présentent les formes droite et gauche de l'asparagine. Un industriel italien extrayait cet acide aminé de différentes espèces de Vesces; l'auteur avait remarqué que les eaux-mères de la première cristallisation abandonnaient des cristaux symétriques des premiers et de saveur sucrée. L'analyse et la comparaison des pouvoirs rotatoires montraient que les deux produits étaient des antipodes optiques $[\alpha_D] = \pm 5^\circ, 4$.

L'asparagine levogyre insipide se déposait la première et l'isomère droit sucré, en second lieu. En dissolvant dans l'eau des quantités équivalentes de chaque forme, l'auteur préparait une solution optiquement inactive qui redonnait, par évaporation, deux séries de cristaux hémiedriques, séparés ou réunis en macles; mais il n'obtenait jamais de racémique.

A la suite de cet exposé, Pasteur fit un commentaire qui était l'ébauche de nos théories actuelles et mérite, à ce titre, d'être rapporté.

"Pourquoi cette grande différence dans la saveur des deux asparagines. On pourrait supposer l'existence d'une isomérisie toute spéciale. Je pense autrement. Je serais porté à croire qu'il faut rapprocher ce fait physiologique de cet autre: que si deux corps dissymétriques inverses offrent dans leur combinaison avec des corps inactifs des propriétés physiques et chimiques absolument semblables, et même identiques, ces mêmes corps dissymétriques et inverses donnent des combinaisons tout à fait différentes de propriétés quand ils s'unissent à des corps eux-mêmes dissymétriques et actifs sur la lumière polarisée."

"Les corps actifs qui interviendraient dans l'impression nerveuse traduite par une saveur sucrée dans un cas et presque insipide dans l'autre, ne seraient autre chose, selon moi, que la matière nerveuse elle-même, nature dissymétrique comme toutes les substances primordiales de la vie albumine, fibrine, gélatine, etc.. Mais, dira-t-on, comment n'a-t-on encore trouvé des différences de saveur entre les corps droits et gauches inverses? Ce n'est pas là une objection de principe. En outre, on n'a jamais eu peut-être l'idée de faire des comparaisons de saveur. Aujourd'hui que l'attention est appelée par ce que je viens de dire sur ces singularités de grande importance, les choses changeront peut-être."

Le tableau suivant (J. Martinet)¹⁴ qui rapporte le goût de différents inverses optiques, confirme cette opinion.

	<u>isomère droit</u>	<u>isomère gauche</u>	<u>racémique</u>
alanine	sucré et fade		très sucré
asparagine	très sucré	fade	
histidine	sucré	amer	légèr ^t sucré
glutaminique (acide)	goût fort	fade	
leucine	sucré	fade et amer	
phényl-alanine	sucré	légèrement amer	
sérine	sucré	faiblement sucré	
tryptophane	fade	amer	sucré
valine	sucré puis amer	très sucré	un peu sucré

W. Doll et K Bournot (15) ont comparé le goût des différentes formes de menthol. Le composé mélangé à du sucre et pulvérisé à raison de 0 gr 20 pour 40 gr donne les sensation suivantes :

menthol levogyre	:	goût intense + effet de froid
menthol dextrogyre	:	goût léger + aucun effet de froid
menthol racémique	:	intermédiaire.

29) - Critique de l'appréciation quantitative des saveurs.

La sensation gustative dépend non seulement de la nature de la substance qui l'engendre, mais aussi de plusieurs autres facteurs. (A. Gautier, 16 - J. Martinet, 14).

a) Suivant la nature des papilles, l'excitation ne produit pas la même sensation. Le chlorure de potassium est salé sur la partie antérieure de la langue, et sucré sur la partie postérieure.

b) Le même corps peut produire la même sensation par des relais différents; le menthol est aussi rafraichissant sur la langue que sur la peau.

c) Le minimum perceptible varie avec chaque saveur. La sensibilité du goût décroît de l'amer à l'acide et au salé et devient très faible pour le sucré.

d) La vitesse de perception dépend de la nature de la saveur; le goût salé, par exemple, est perçu plus rapidement que le goût amer. Si un mélange de substances salées et de corps amers est déposé sur la langue, l'amertume sera ressentie en dernier lieu.

e) Des phénomènes de contraste ou de juxtaposition viennent souvent fausser le jugement. L'eau paraît plus fade après une saveur sucrée. Le goût salé renforce le goût sucré. 1 p.100 de chlorure de sodium développe la saveur d'une solution à 12 p. 100 de saccharose.

f) Une température trop basse (0°) ou trop élevée (50°) diminue la sensibilité gustative. Ces modifications varient d'ailleurs avec la nature salée, sucrée, amère ou acide de la saveur.

g) L'odorat complète très souvent l'impression du goût et il faudra se boucher les narines pour éliminer les facteurs olfactifs.

h) L'intensité d'une saveur ne s'exprime par aucune modification physique objective commode à observer et sa mesure ne peut se faire que par des comparaisons subjectives. Signalons cependant qu'on a récemment tenté d'apprécier les variations du potentiel électrique le long du nerf sensoriel sous l'influence d'un corps sapide touchant la cellule gustative.

i) Il est impossible de définir des saveurs doubles ou triples d'une autre et on ne peut qu'établir des égalités. La comparaison des concentrations donnera alors les relations d'intensité gustative.

j) Le pouvoir sapide n'est pas rigoureusement proportionnel à la concentration; la loi qui unit ces deux valeurs est plus compliquée. Pour édulcorer une tasse de café de 150 cm³,

2 morceaux de sucre (ou 15 gr.) équivalent environ 0 gr.075 de saccharine. L'amateur qui se contente d'un morceau (7 gr.50) devrait employer $0,075 = 0\text{gr}0375$ de saccharine, il lui suffit en réalité de $\frac{2}{2} = 0\text{gr}020$. La saccharine est donc relativement plus "sucrante" aux faibles concentrations. Les expérimentateurs doivent donc tenir compte de la concentration de la solution qu'ils étudient et non seulement de la quantité de produit utilisé.

k) Certaines concentrations permettent des appréciations optima; le voisinage du seuil serait, pour quelques auteurs, la zone idéale.

Conclusion -

L'introduction de données numériques dans l'étude subjective des saveurs rencontre donc de grandes difficultés. La sapimétrie devra les surmonter et ne deviendra une véritable science qu'à condition de traduire par une quantité tout ce qui est qualité. Elle permettra alors d'apprécier à sa juste valeur l'hypothèse de PASTEUR.

Chapitre II

ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE ET STEREOISOMERIE OPTIQUE

L'influence de la configuration spatiale sur l'activité pharmacodynamique a été mise en évidence par la comparaison physiologique des différentes formes optiques des composés asymétriques. Les rapports d'activité se déduisent des poids de substances qui produisent un effet analogue sur le même organe. La difficulté est évidemment d'utiliser un antipode complètement pur et bien débarrassé de son inverse optique. Il faut aussi tenir compte des importants facteurs d'erreurs qui s'attachent à toute expérience biologique.

Ce chapitre essaie de donner un aperçu des travaux faits sur cette question et rapporte les expériences qui semblent les plus démonstratives.

1°) Alcoïdes parasympholytiques -

Ces composés sont des esters d'un acide asymétrique et d'un alcool dérivé du tropane. Ils inhibent l'activité du parasympholytique et des fibres musculaires lisses. Les principaux sont :

Alcoïdes-esters	= acide	+ alcool	Source habituelle
scopolamine	= acide tropique	+ scopine	Solanées mydriatique
atropine & hysocyamines	= acide tropique	+ tropanol	Solanées mydriatiques

homatropine = acide mandelique + tropanol Synthèse chimique

A - Scopolamines - 17-18

En 1921, A.R. Cushny a comparé des échantillons de formes droite et gauche de scopolamine ayant des pouvoirs rotatoires de $[\alpha_D] = +26^{\circ},3$ et $[\alpha_D] = -25^{\circ},9$.

a) Action sur les glandes salivaires -

Une fistule permanente est établie chez un chien de 6 Kg. au niveau du canal sous-maxillaire. L'animal reçoit d'abord une injection de scopolamine, puis dix minutes après on déclenche une sécrétion salivaire avec 5 mg de Pilocarpine. Le liquide qui s'écoule est recueilli et pesé sur un coton taré, toutes les cinq minutes environ. L'auteur établit ainsi des courbes de salivation en fonction du temps pour des doses de 0,04 0,03, 0,02 mg de scopolamine levogyre et 0,50 mg de scopolamine dextrogyre.

Le graphique obtenu à la suite de l'injection de 0,50 mg de dérivé droit se situe entre ceux donnés par 0,02 et 0,03 mg de dérivé gauche. La scopolamine levogyre se montre donc 18 à 25 fois plus active que la dextrogyre.

La même expérience est répétée sur un chien de 15 Kg. 500. La courbe obtenue avec 1 mg. de Scopolamine droite se situe entre celles données par 0,07 et 0,035 mg. d'isomère gauche. Le rapport d'activité 18-20 est donc confirmé.

b) Action sur l'intestin isolé de lapin -

Un intestin isolé de lapin est placé dans une solution de Ringer; l'auteur compare les doses d'alcaloïdes droit et gauche capables de s'opposer à la stimulation produite par 0,5 mg. de Pilocarpine et trouve que, à ce point de vue, 0,03 mg. de Scopolamine dextrogyre équivaut à 0,002 mg. de Scopolamine levogyre. L'isomère gauche s'est donc montré 15 fois plus actif que l'isomère droit.

c) Autres actions -

La scopolamine levogyre est 18 fois plus puissante que la scopolamine dextrogyre sur le cœur et le nerf oculaire du chat.

Par contre, les deux isomères produisent le même effet sur le cerveau.

B - Hyoscyamines et atropine -

La comparaison pharmacologique de l'atropine dérivé racémique et de ses isomères actifs, les hyoscyamines droite ou gauche, a été faite par A.R. CUSHNY en 1904 et en 1920 et fut reprise par W.F. Von OETTINGEN et I.H. MARSHALL en 1934. 21

Leurs conclusions peuvent se résumer ainsi :

a) Action sur la sécrétion salivaire.

Une fistule permanente établie chez un chien au niveau du

canal sous-maxillaire permet d'apprécier la sécrétion salivaire. Les résultats obtenus sont les suivants :

1 - Les plus petites quantités d'alcaloïde capables d'arrêter la sécrétion salivaire sont 0,25 mg d'hyoscyamine levogyre et 0,50 mg d'atropine, d'où le rapport d'activité 2 en faveur de l'hyoscyamine levogyre.

2 - Une expérience analogue à celle effectuée ci-dessus avec les scopolamines et tirant parti de l'antagonisme de la pilocarpine et des alcaloïdes parasymphatholytiques sur la sécrétion salivaire confirme que l'hyoscyamine levogyre est deux fois plus active que l'atropine.

3 - La comparaison des hyoscyamines droite et gauche donne un rapport d'activité 40 en faveur de cette dernière. (Le premier rapport donné par A.R. CUSHNY, en 1904, avait été établi avec des alcaloïdes insuffisamment purifiés).

b) Action sur le vague cardiaque du chat.

La paralysie du vague cardiaque du chat est obtenue avec 0,06 mg d'hyoscyamine levogyre et 0,12 mg d'atropine. Elle fait encore apparaître le rapport d'activité 2. Quant à l'hyoscyamine droite, elle est encore 40 fois moins active que son isomère gauche.

c) Action sur le vague cardiaque du lapin (influence du sérum)

Les résultats obtenus chez cet animal ne confirment pas ceux établis chez le chat. Si l'hyoscyamine droite demeure la moins active des isomères, l'hyoscyamine gauche n'est pas plus puissante que l'atropine. Cette différence provient de l'animal dont le sérum détruit les isomères à des vitesses différentes et intervient ainsi dans les effets nerveux. (En 6 heures, le sérum de lapin détruit in vitro 100 p. 100 de l'hyoscyamine gauche; 82 p. 100 de l'atropine et 56 p. 100 de l'hyoscyamine droite.)

d) Action sur l'intestin isolé du lapin.

Des segments du bas iléon sont séparés par la technique de MAGNUS et placés dans une solution de RINGER. Les doses minima capables de s'opposer à la stimulation produite par une petite quantité de pilocarpine sont 0,0006 mg. d'hyoscyamine levogyre; 0,001 mg. d'atropine et 0,030 mg. d'hyoscyamine dextrogyre. Ces résultats confirment approximativement les précédents rapports d'activité.

e) Action sur le nerf oculaire du chat.

Les doses susceptibles de donner une mydriase distincte chez le chat sont 0,025 mg. d'hyoscyamine gauche et 0,060 mg. d'atropine, d'où encore un rapport d'activité voisin de 2. en faveur de l'hyoscyamine gauche.

f) Action sur la moelle de grenouille.

L'hyoscyamine droite a un effet plus marqué que l'hyoscyamine gauche sur la moelle de grenouille. L'effet est donc complètement inversé; ce résultat montre l'importance de la nature de l'élément nerveux envisagé.

C - Homatropines -

Des expériences analogues à celles faites avec la Scopolamine et s'appuyant sur l'antagonisme de la pilocarpine et des alcaloïdes parasympatholytiques sur la sécrétion salivaire ont montré que 4 mg d'homatropine droite correspondaient à 2,5 mg. d'homatropine racémique. A.R. CUSHNY en a déduit que la levogyre est d'environ 2 fois plus active que la dextrogyre, mais une telle extrapolation est hasardeuse et ce résultat ne doit être admis qu'après vérification expérimentale.

2°) Amines sympathomimétiques.

Ces composés se caractérisent par un noyau phénylique relié à une fonction amine par une chaîne de deux carbones. Quelques-uns se trouvent dans le règne animal, comme l'adrénaline hormone medulo-surrénale, ou dans le règne végétal comme l'éphedrine, alcaloïde des ephedra, mais la plupart sont d'origine synthétique et d'invention récente.

A - Produits d'origine naturelle -

a) Adrénaline - $(HO)_2 - C_6H_3 - CHOH - CH_2 - NH - CH_3$.

L. LAUNOY et R. MENGUY ont déterminé la plus petite quantité qui, en injection intraveineuse, élève la pression artérielle du lapin. Les auteurs prennent soin de distinguer les petites, moyennes et fortes augmentations de tension et leurs résultats sont les suivants :
(les quantités d'adrénaline sont exprimées en milligramme par kilogramme corporel).

Augmentation de pression	adrenaline levogyre	Adrenalyne dextrogyre	Isomère le plus actif	rapport d'activité
légère (1 à 2cm de Hg)	0,001 mg/Kg	0,05 mg/Kg	levogyre	50
moyenne (4 à 6cm de Hg)	0,005	0,15	levogyre	30
forte (7 à 9cm de Hg)	0,015	1,00	levogyre	66
en mg./Kg corporol				

Les autres résultats recueillis dans la littérature confirment ces différences pharmacodynamiques. L'adrénaline levogyre possède une activité vasculaire qualitativement identique à celle de l'adrénaline dextrogyre, mais l'isomère gauche est plus puissant.

sujet examiné	isomère le plus actif	rapport d'activité	auteurs
chien	levogyre	12 à 15	A.R. CUSHNY 23
chien	levogyre	15	E. ABDERHALDEN & COLL.24
chien	levogyre	15 à 20	M. TIFTENEAU 25

sujet examiné	isomère le plus actif	rapport d'activité	auteurs
chat	levogyre	18,5	E.E. SWANSON & COLL. 2
chat	levogyre	20	M.L. TAINTER 27
homme	levogyre	20	M.N. NATHANSON 28
chien	levogyre	35 à 40	K. FROMHERG 29

L'étude des doses toxiques pour les petits animaux confirme, à son tour, cette différence d'activité. Les différents auteurs aboutissent aux chiffres suivants :

animal	voie d'introduction	isomère le plus toxique	rapport de toxicité	auteurs
souris	sous-cutanée	levogyre	15	P. MARQUARDT & COLL. 3
souris	intraveineuse	levogyre	18,5	J.O. HOPPE & COLL. 31
rat	intraveineuse	levogyre	20	J.O. HOPPE & COLL. 31
lapin	intraveineuse	levogyre	25	L. Launoy et R. MENGU

b) Ephédrine $C_6H_5-CHOH-CH(CH_3)-NH-CH_3$

32

L. LAUNOY et P. NICOLLE travaillant sur des lapins de 2 Kg. environ ont montré que, par voie veineuse, l'éphédrine levogyre (naturelle ou de synthèse) est deux fois plus active que l'éphédrine racémique; l'éphédrine dextrogyre est très peu active.

L. LAUNOY³³ a étudié la toxicité des isomères optiques de l'éphédrine. Sur le lapin, par voie intraveineuse, les doses mortelles sont respectivement :

éphédrine droite	0 gr.10	par Kg. corporel
éphédrine racémique	0 gr.08	par Kg. corporel
éphédrine gauche	0 gr.08	par Kg. corporel

L'éphédrine gauche est donc légèrement plus toxique que la droite (rapport de toxicité 1,1 à 1,2).

B - Produits de synthèse -

Ces dernières années, de nouvelles amines sympathomimétiques ont été préparées. La plupart possèdent un carbone asymétrique et peuvent exister sous deux formes optiques. Les chercheurs ne devaient pas tarder à comparer l'activité pharmacologique des composés droit et gauche. Nous étudierons tout particulièrement l'artérénol dont l'activité est souvent égale à celle de l'adrénaline, puis nous passerons en revue les résultats obtenus avec les autres dérivés.

a) Artérénol ou adrénaline déméthylée $(HO)_2-C_6H_3-CHOH-CH_2-NH_2$

La comparaison des formes droite et gauche a été faite par F.P. LUDUENA, E. ANANENKO, O.H. SIEGMUND et L.C. MILLER. Nous rapportons leurs résultats les plus intéressants :

34

Augmentation de la pression sanguine du chien anesthésié au barbital	levogyre	27
Inhibition de l'iléon isolé du lapin ...	levogyre	60
Antagonisme avec l'acétylcholine sur l'intestin isolé de la rate	levogyre	4
Suppression du bronchospasme amené chez le cobaye par un nuage d'histamine	levogyre	20

L'étude de la toxicité par J.O. HOPPE, D.K. SEPPELIN et A.M. LANDS a conduit aux résultats suivants :

31

	isomère le plus toxique	Rapport de toxicité
sur le rat (350 animaux traités par voie intra-veineuse)	levogyre	14
sur la souris (300 animaux traités par voie intra-veineuse)	levogyre	12

b) Autres dérivés.

Nous avons groupé sur un même tableau les plus intéressants résultats obtenus dans l'étude des propriétés hypertensives d'amines sympathomimétiques par les deux équipes de chercheurs suivants :

- E.E. SWANSON, CC. SCOTT, H.M. LEE et K.K. CHEN²⁶ travaillant sur des chiens à moelle épinière sectionnée;

- D.F. MARSH et D.A. HERRING³⁵ travaillant sur des chiens anesthésiés au barbital sodique ou sur des chiens non anesthésiés, et même sur l'homme.

Ces études ont montré que les formes droite et gauche ne possédaient pas la même activité, mais les rapports quantitatifs obtenus sont souvent en contradiction. Cette différence est due au traitement imposé à l'animal, la section de la moelle ayant, dans le premier cas, éliminé tous les centres cérébraux.

Comparaison de la puissance hypertensive de différentes amines

Composé	organisme utilisé	isomère le plus actif	rapport d'activité	auteurs
Phenylisopropylamine $C_6H_5-CH_2-\underset{\text{I}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-NH_2$ (ou Benzedrine) (ou Amphetamine)	Chien à moelle sectionnée	levogyre	1,40	SWANSON et COL. 26
	Chien anesthésié	dextrogyre	1,1	MARSH & CO ³⁵
	Chien non anesth.	dextrogyre	1,25	MARSH & CO
	Homme	dextrogyre	1,6	MARSH & CO
Isobenzedrine $C_6H_5-\underset{\text{I}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-CH_2-NH_2$	Chien à moelle sectionnée	levogyre	1,15	SWANSON & COL. 26
Cyclohexylisopropylamine $C_6H_{11}-CH_2-\underset{\text{I}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-NH_2$ (ou Benzedrine)	Chien anosth.	levogyre	1,85	MARSH & CO
	Chien non anosth.	levogyre	2	MARSH & CO ³⁵
	Homme	levogyre	1,25	MARSH & CO

Composé	organisme	isomère le	rapport d'acti- vité	auteurs
Phenylisopropyl- -N methyl-aminé $C_6H_5-CH_2-CH-NH$ I I CH ₃ CH ₃ (ou desoxyephedrine)	Chien à moelle sectionnée Chien anesthésié Chien non anesth. Homme	levogyre dextrogyre dextrogyre dextrogyre	1,40 1,2 1,7 1,50	SWANSON & COL. 26 MARSH & COL MARSH & COL MARSH & COL
Cyclohexylisopropyl- N-methyl aminé $C_6H_{11}-CH_2-CH-NH$ I I CH ₃ CH ₃	Chien anesthésié Chien non anesth. Homme	levogyre levogyre levogyre	1,2 1,4 1,3	MARSH & COL MARSH & COL MARSH & COL
Phenyl-amino-propanol (Propadrine) OH $C_6H_5-CH-CH-NH_2$ CH ₃	Chien à moelle sectionnée	levogyre	1,5	SWANSON ET COL. 26
Ψ - Propadrine $C_6H_5-CH-CH-NH_2$ I I OH CH ₃	Chien à moelle sectionnée	levogyre	1,15	SWANSON et COL. 26

Ce tableau ne mentionne pas l'activité des racémiques, elle s'est régulièrement inscrite entre celle des deux antipodes.

3°) Analgésiques centraux -

La diméthylaminodiphenylheptanone et la diméthylaminodiphenylmethylhexanone sont des isomères de position doués d'un pouvoir hypno-analgésique central. Chacun existe sous forme droite, gauche et racémique et la comparaison pharmacologique a été faite par N.B. EDDY, C.F. TOUCHBERRY et J.F. LIEBERMAN.³⁶

a) Toxicité

Les auteurs ont déterminé les doses minima qui, en injection sous-cutanée, amènent la mort de la souris. Les expériences portaient habituellement sur une centaine d'animaux.

b) Action dépressive.

Le test utilisé est celui de EDDY et HOWES.

La dose minima efficace est celle qui empêche le redressement de 75 pour 100 de rats adultes, maintenus sur le dos trente minutes après l'injection.

c) Action analgésique.

Le test utilisé est celui de WOOLFE et MACDONALD. L'expé-

rimentateur étudie les réactions de souris posées sur une plaque chauffée et détermine la dose efficace qui protège 50 pour 100 des animaux essayés.

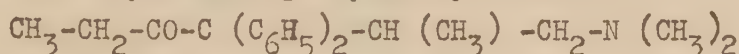
Les résultats obtenus montrent la supériorité pharmacodynamique du dérivé levogyre, généralement deux fois plus actif que le racémique et incomparablement plus fort que le dextrogyre alors que les toxicités sont presque équivalentes. (Les tableaux donnent les doses en milligramme par kilogramme.)

Diméthylaminodiphénylheptanone



doses	levogyre	dextrogyre	racémique	isomère le plus actif	rapport d'activité droit et gauche
lethale	40	40	40	indif.	1
dépressive	1,5	25	3	levo.	16,5
analgésique	0,83	25,7	1,62	levo	30

Diméthylaminodiphénylméthylhexanone



doses	levogyre	dextrogyre	racémique	isomère le plus actif	rapport d'activité droit et gauche
lethale	60	150	70	levo	2,5
dépressive	7,5	60	12,5	levo	8
analgésique	1,18	50,18	2,51	levo	42,5

4°) Camphre -

Le camphre est une cétone terpénique asymétrique douée de propriétés tonicardiques.

La synthèse industrielle donnant un produit racémique moins onéreux que le composé naturel dextrogyre, il est particulièrement intéressant de connaître les avantages et les inconvénients de chaque isomère.

a) Activité cardiotonique.

Le camphre droit rétablit d'une façon assez durable les battements d'un coeur de grenouille arrêté par injection de chloral dans le sac lymphatique dorsal. Le camphre levogyre est sans effet ou n'a qu'une action très éphémère. Le camphre racémique possède à peu près l'activité du droit. (J. Härmäläinen)³⁷

b) toxicité.

Une intéressante étude comparative a été faite par R. LARDE et R. HAZARD sur le rat et le cobaye. Une solution huileuse à

10 p.100 de camphre est injectée par voie intrapéritonéale chez des Cobayes et des rats. Les auteurs déterminent successivement la plus faible dose capable de donner les premiers symptômes d'intoxication mortelle (dose minima active), la plus forte dose permettant 4 survies sur 4 essais (dose maxima tolérée) et la plus faible dose amenant la mort de 4 animaux sur 4. Leurs résultats en gr. par Kg.-corporel sont les suivants :

	dose minima active		dose maxima tolérée		dose minima mortelle	
	cobaye	rat	cobaye	rat	cobaye	rat
camphre gauche (préparé par M.Delépine à partir du Bornéol)	0,20	0,10	0,30	0,10	0,70	1,2
camphre racémique (fourni par les Usines de Laire.	0,30	0,30	0,40	0,40	1,60	1,3
camphre droit (fourni par la Pharmacie Centrale	0,70	0,60	0,70	0,70	1,90	1,7

39

Une autre étude faite par W.E. GROVE sur la grenouille et sur le rat a conduit aux résultats suivants : (en gr. par Kg-corporel).

	doses minima	lethales
	grenouilles	rats
Camphre droit - (Produit commercial purifié dans l'alcool	3,1	1
Camphre racémique - (Produit Schering)	2,7	
Camphre gauche - (Produit Schering)	2,3	0,8

Selon le même auteur, les mammifères seraient trois fois plus sensibles que les grenouilles.

59) Nicotine -

La nicotine est alcaloïde convulsivant extrêmement toxique fourni par différentes variétés de Nicotiana (Solanées). La forme levogyre est généralement la plus redoutable.

L'injection de nicotine levogyre est douloureuse; elle provoque de l'excitation, puis de la paralysie; le coeur se ralentit et la mort arrive par arrêt de la respiration. L'injection de nicotine dextrogyre n'est pas douloureuse et n'occasionne qu'un faible tremblement. (A. MAYOR) 40

Bien que tous les animaux ne réagissent pas de la même manière, la comparaison des doses toxiques confirme généralement cette différence. (D.I. MACHT et M.E. DAVIS). 41

	Nicotine levogyre	Nicotine racémique
Larve de Rana pipiens (grenouille) placée dans une solution à 1 p.10.000 ...	mort en 3 min.	mort en 7 min.
Carassius auratus (poisson doré) placé en solution à 2 p.10.000	mort en 2 min.	mort en 3 min.
Chrysemys picta (Tortue d'eau) placée en solution à 2 p.10.000	mort en 4 min.	mort en 8 min.
Terrapene carolina (tortue de terre) après injection de 1 mg	mort en 8 min.	mort en 6 min.
Souris blanche 0,5 mg. par voie intrapéritonéale	mort en 2 min.	mort en 4 min.
Rat blanc par voie intrapéritonéale	6 mg tuent en 5 min.	5 mg. tuent en 5 min.
Cobayo de 200 gr. 3 mg par voie intrapéritonéale	mort en 5 min.	mort en 5 min.
Chat (dose léthale en mg par Kg. voie veineuse	1,3 mg	2,0 mg.

6°) Phenyl-éthyl-hydantoïne.

La 5-5 phenyl-ethyl-hydantoïne est un dérivé asymétrique de l'urée doué de propriétés hypnotiques. H. SOBATKA, M. HOLZMAN et J. KAHN ont dédoublé le composé racémique en ses deux antipodes optiques par l'intermédiaire du sel de BRUCINE. Les isomères obtenus diffèrent.

a) par leur pouvoir hypnotique.

	dextrogyre	levogyre
dose minima efficace chez le rat (sous-cutanée)	100 mg	80 mg
dose minima efficace chez le chien (orale)	100 mg	70 mg
dose minima efficace chez le pigeon (intravein.)	75 mg	50 mg

b) par leur toxicité sur l'animal

	dextrogyre	levogyre
dose léthale pour le lapin (s/cutanée)	350 mg	250 mg
dose léthale pour la cobaye (s/cutanée)	250 mg	200 mg

c) par les phénomènes d'intolérance provoqués en clinique

sur 18 sujets 2 gr.80 de dextrogyre donnent 5 malades (28 p.100)
sur 14 sujets 2 gr.10 de levogyre donnent 9 malades (65 p.100)

7°) Acide ascorbique.

L'acide d-ascorbique est inactif sur le scorbut du cobaye à des doses 40 fois supérieures aux quantités curatives d'acide

l-ascorbique (V. DEMOLE).43

89) α -tocopherol.

L' α - tocopherol naturel dextrogyre paraît 1,36 fois plus actif que l' α -tocopherol de synthèse racémique pour empêcher la résorption du foetus chez la rate (Ph. L. HARRIS et M.L. LUDWIG).(1) 44

Conclusion -

a) En général, l'activité physiologique d'un isomère optique diffère quantitativement de celle de son antipode; le levogyre est habituellement le dérivé le plus puissant.

b) Dans les cas où la vérification est possible, les propriétés du racémique paraissent résulter des effets des deux constituants. Le racémique ne doit pas être considéré comme un troisième isomère.

c) Le résultat obtenu avec une même paire d'antipodes dépend essentiellement de l'élément nerveux choisi. Il peut même, dans certains cas, y avoir inversion du rapport d'activité quand on passe d'un type d'élément nerveux à un autre.

(Cas des Hyoscyamines droite et gauche agissant sur la moelle de grenouille).

Chapitre III

ODEUR ET STEREOISOMETRIE OPTIQUE

La comparaison olfactive des isomères optiques se heurte à de nombreuses difficultés. L'immatérialité du phénomène complique la mise au point d'une méthode simple et rigoureuse, et aucune mesure n'est à l'abri de justes critiques. Les essais physico-chimiques ne permettent pas de déceler toutes les im-

(1) Il est probable que chaque fois qu'une réaction métabolique utilise une molécule optiquement active, l'un des isomères optiques est seul apte à entrer en réaction à l'exception de l'autre. Des recherches de ce genre présentent de grandes difficultés.

puretés susceptibles d'influencer l'odorat et des parfumeurs entraînés distinguent souvent des odeurs parasites dans des corps reconnus purs par les chimistes.

Avant d'examiner les résultats acquis, il est bon d'étudier les difficultés et les méthodes de l'olfactométrie.

1°) Remarques sur l'olfactimétrie

La mesure des odeurs, ou olfactimétrie, se fait généralement en déterminant la plus petite quantité qui donne une excitation perceptible. La comparaison de ces seuils donne une quantité connue du rapport d'intensité. Plusieurs méthodes ont été proposées, mais leur pratique se heurte aux mêmes difficultés. Le poids de substance utilisée doit être déterminé avec précision; il faut éliminer soigneusement les odeurs parasites et l'influence du solvant, et tenir compte de l'adsorption par les parois du récipient; elle n'est pas toujours négligeable. L'impression sur les narines de l'observateur dépend de la vitesse d'arrivée du flux odorant; l'état des muqueuses les rend plus ou moins sensibles à l'excitation, etc, etc...

Les principales méthodes dont dispose actuellement l'olfactimétrie peuvent se résumer ainsi : (A. HEYNINX 45 -)
(H. ZWARDEMAKER 46)

a) Méthode des atmosphères saturés.

L'expérimentateur introduit dans un flacon un volume mesuré d'atmosphère saturé par le composé odorant et il détermine la plus petite concentration perceptible. La difficulté est d'assurer l'homogénéité du mélange; la meilleure technique est d'établir le vide dans le récipient et de faire ensuite entrer successivement l'atmosphère odorant et l'air diluant.

b) Méthode de J. PASSY.

L'expérimentateur dispose d'une série de n flacons dans lesquels il introduit des une a n gouttes de la solution alcoolique contenant le corps odorant. Après évaporation du liquide, il recherche le récipient correspond au minimum perceptible. La présence de l'alcool constitue une gêne assez sérieuse.

c) Méthode des solutions aqueuses.

On dilue dans un volume d'eau donné un nombre connu de gouttes d'une solution alcoolique du corps odorant. La comparaison de ces mélanges permet de déterminer la plus faible concentration perceptible. Ce procédé est général; malheureusement, il peut être faussé pour les grandes dilutions par des phénomènes d'adsorption et de tension superficielle; le produit se porte sur les parois où s'accumule en surface et il devient impossible de connaître exactement la quantité de substance correspondant à la sensation reçue.

d) Méthode statistique avec les bandes de papier.

Le simple flairage de solutions alcooliques de concentra-

tions différentes peut servir à la détermination de seuils, mais le produit doit être senti sur la main ou sur une bande de papier après évaporation du solvant et non directement dans le flacon, un expérimentateur non entraîné ne distinguant pas des concentrations différentes de moins de 25 pour 100. Il est bon, pour éviter les erreurs subjectives, de faire de multiples essais. On a préconisé une méthode statistique comparable aux essais biologiques. De nombreuses bandes de papier portant des lettres A B C D ... reçoivent des gouttes de concentration variable se situant autour du seuil supposé et allant ainsi de 0 à une valeur nettement supérieur au minimum perceptible. Plusieurs bandes correspondent d'ailleurs à la même solution. L'expérimentateur les fait défiler sous son nez et inscrit sur un cahier la réponse positive ou négative de l'odorat; il réunit ensuite tous les résultats relatifs à la même concentration et les porte sur un graphique, inscrivant en ordonnée le pourcentage de réponses positives et en abscisse la valeur de la concentration ou son logarithme. Il obtient ainsi une classique courbe en S et adopte pour seuil la concentration correspondant à 50 p.100 de réponses positives.

e) Emploi des olfactimètres.

Pour réaliser la comparaison des odeurs, on a proposé des appareils appelés olfactimètres. Ils permettent des mesures plus relatives qu'absolues et les résultats peuvent dépendre de la technique utilisée. WAGENAAR place un morceau de pierre ponce imprégné du corps odorant dans un petit tube cylindrique qui vient s'aboucher à la narine; il déduit la "force odorante" du composé du plus grand éloignement permettant une sensation positive. L'olfactomètre de Zwardemaker peut se rapprocher du précédent. Le produit est réparti sur la face interne d'un tube cylindrique à l'intérieur duquel glisse un autre tube qui vient s'aboucher à la narine. L'auteur note le plus petit déplacement qui, découvrant une fraction de la surface enduite de la substance, lui permet d'en percevoir l'odeur; cette méthode lui permet de comparer ainsi les "forces odorantes".

2°) Substances odorantes asymétriques

F. TIEMANN ⁴⁷ fut le premier à étudier l'odeur des isomères optiques, mais son observation a un intérêt plus historique que scientifique. Le limonène optiquement actif retiré des essences d'Hespéridés a une odeur nette et agréable. Un chauffage à 200°, le racémise et donne un isomère à odeur plus faible et moins fine. La brutalité de la transformation a certainement altéré la molécule, et les légères modifications qui échappent à l'analyse chimique peuvent fausser la sensation olfactive.

J. Von BRAUM et W. KAISER ⁴⁸ ont comparé l'odeur de plusieurs dérivés asymétriques. Le 3-7 diméthyl-octanol racémique a une odeur tout à fait agréable; l'isomère droit a une odeur plus fraîche et plus pénétrante. L'odeur du 3-7 diméthyl-octanol racémique est plus agréable et plus intense que celle de l'isomère droit; elle rappelle le citronellal alors que le com-

posé dextrogyre évoque le citral. L'odeur du 4-8 diméthyl-nonanol racémique est plus forte et moins douce que celle de l'isomère droit.

J. Von BRAUN et E. ANTON⁴⁹ ont comparé l'odeur des formes droite et gauche de la 1-3 diméthyl-cyclohexanone et de l'alcool correspondant obtenu par hydrogénation. Les formes dextrogyres ont une odeur plus forte et plus fraîche que les formes levogyres.

J. Von BRAUN et W. TEUFFERT⁵⁰ n'ont trouvé aucune différence olfactive entre les isomères levogyre et racémique du meta-méthyl-cyclohexylacetate d'éthyle. Par contre, pour le meta-méthyl-cyclohexylethylène-oxyde, la forme levogyre a une odeur plus douce que la forme racémique.

A la suite de tous ces travaux, Von BRAUN concluait que l'appareil olfactif est susceptible de distinguer les plus fines stéréoisomères.

En 1939 B.K. SINGH et A.B. LAL⁵¹ ont examiné les dérivés des amino- et bis-amino-méthylène-camphres. Ils ont fait plusieurs essais pour chaque groupe d'isomères. La forme levogyre leur est apparue plus odorante que la forme dextrogyre; l'activité du racémique étant intermédiaire. Mais leurs observations ne donnent aucun rapport d'intensité.

	Ordre d'intensité de l'odeur	Nombre d'observations
5 nitro-toluidino-méthylène-camphre	1 > dl > d	10
3 nitro-toluidino-méthylène-camphre	1 > dl > d	13
2-5 toluyène-bis-amino-méthylène-camphre	1 > dl > d	11
2-3 toluyène-bis-amino-méthylène-camphre	1 > dl > d	11

En 1947, Y.R. NAVES⁵² a dédoublé l' α -ionone racémique et a comparé l'odeur des isomères. La 1-menthyl-hydrazine est combiné à la (d+l) α -ionone; une cristallisation fractionnée au sein de l'alcool isole deux produits d'activité optique différente et une hydrolyse acide libère les α -ionone droite et gauche. Elles sont identifiées par les réactifs habituels des cétones (semicarbazone, phenylhydrazine, etc...). L'auteur fait une comparaison quantitative des odeurs. Une quantité de substance est évaporée dans un volume d'air qui est dilué plusieurs fois jusqu'à ce que la sensation olfactive soit juste perceptible. L'auteur décele ainsi 0,008 à 0,002 millièmes de milligramme d'ionone optiquement active par litre d'air (soit 15×10^{12} molécules par cm^3) et 0,0005 à 0,00025 millièmes de milligramme d'ionone racémique par litre d'air (soit 12×10^{11} molécules par cm^3). L'ionone racémique est donc 12 à 13 fois plus odorante que ses isomères actifs : ce résultat est remarquable et mérite

d'être retenu.

Récemment, W. DOLL et K. BOURNOT¹⁵ ont comparé l'odeur des menthols actifs obtenus à partir des racémiques et des menthols naturels droit ou gauche, sévèrement purifiés. Le dédoublement a été effectué par l'intermédiaire de l'acide menthoxyacétique préparé par action de l'acide chloroacétique sur le mentholate de sodium. Le d-menthol est séparé du (d+l) menthol à l'état de l-menthoxyacétate de d-menthol et le l-menthol est obtenu à l'état de d-menthoxy-acétate de l-menthol. Les alcools sont isolés par saponification. Cette curieuse méthode qui emploie comme corps actif un menthoxyacétate droit ou gauche donne des esters de solubilité bien différentes, et les opérations de cristallisation fractionnée sont brèves. L'étude olfactive a été faite avec le plus grand soin. Des bandes à sentir reçoivent des quantités données de solutions éthérées de menthol et sont ensuite introduites dans des bouteilles qui seront senties par plusieurs personnes quelque temps après. Cette méthode a conduit aux résultats suivants :

1 - Le menthol levogyre obtenu à partir du racémate a une odeur identique à celle du menthol levogyre préparé à partir de l'essence de pulegone de même que le menthol dextrogyre provenant du racémate a une odeur identique à celle du menthol dextrogyre retiré de l'essence de géranium; néanmoins, les comparaisons ultérieures seront faites avec les isomères issus du dédoublement du racémique.

2 - Le minimum perceptible est le même pour les menthols droit et gauche et se fixe à 1,3 millième de milligramme pour 1 litre 500 d'air.

3 - jusqu'à 25 millième de milligramme pour 1 litre 500 d'air les intensités d'odeur des menthols droit et gauche sont les mêmes.

4 - Au-dessus de 25 millièmes de milligramme pour 1 litre 500 d'air, les intensités d'odeur des menthols droit et gauche sont différentes et le menthol levogyre est plus odorant que le menthol dextrogyre (rapport d'activité = 3,3 à 3,5).

5 - Notons que les sensations gustatives et frigorifiques fournies par le menthol levogyre sont aussi supérieures à celles fournies par le menthol dextrogyre.

Ces premiers résultats ne permettent pas de préciser clairement l'influence de l'isomérisie optique sur les propriétés odorantes. Aucune différence qualitative certaine n'a été observée; les variations d'intensité ne sont signalées que dans des estimations sommaires, et les véritables mesures faites par Y.R. NAVES, W. DOLL et K. BOURNOT donnent des seuils identiques pour le levogyre et le dextrogyre.

M. GUILLOT et R. BABIN⁵³ ont repris cette question en

effectuant la comparaison olfactive des formes droite et gauche du méthylhexylcarbinol. Ce composé a l'avantage d'être facilement dédoublable et les auteurs ont obtenu des antipodes très purs. L'odeur est qualitativement la même pour les deux dérivés, mais le dextrogyre est environ 3,3 fois plus puissant que le levogyre. Ce rapport d'activité a été déterminé de la façon suivante :

L'expérimentateur prépare des solutions à 1 p.1.000, 1p, 2.000, 1 p.4.000 de méthylhexylcarbinol droit dans l'alcool à 90° et des solutions à 1 p.1.000; 1 p.2000 de méthylhexylcarbinol gauche, dans le même solvant. De petits rectangles de papier recueillent chacun une goutte des différentes dilutions. Le sujet flaire successivement toutes les bandes de papier ainsi préparées et note pour chaque concentration le pourcentage de réponses positives douteuses ou négatives. L'expérience est répétée plusieurs fois de façon à faire près de 50 essais pour chaque concentration. Les résultats se traduisent par une courbe en S analogue aux graphiques de toxicité.

Ce travail permet alors de déterminer les concentrations en isomères droit et en isomère gauche correspondant au même pourcentage de réponses positives.

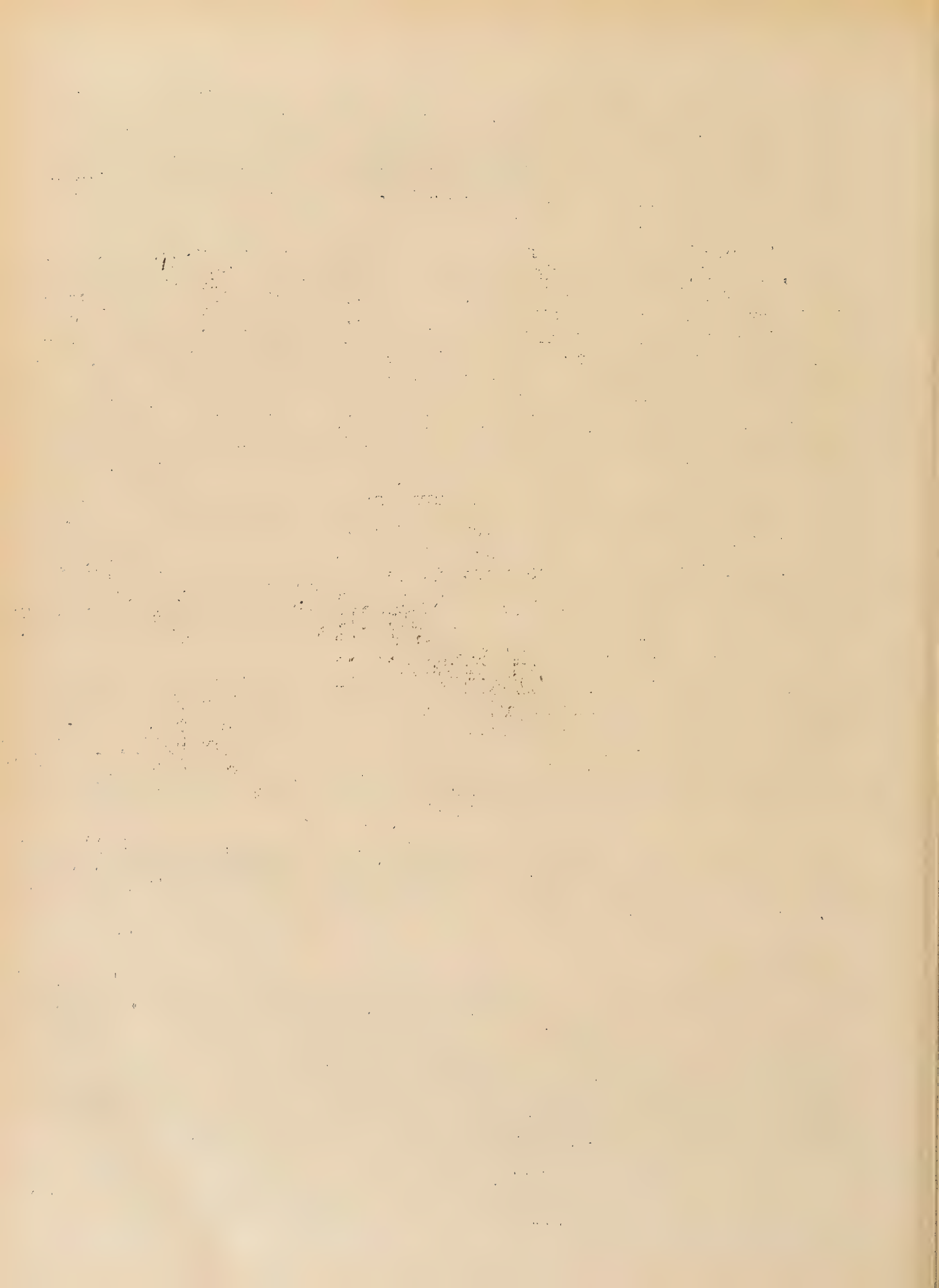
1 - La solution à 1 p.1000 de Méthyl-hexyl-Carbinol gauche correspond pour un premier sujet à la solution à 0,30 p.1000 de Méthyl-hexyl Carbinol droit (rapport d'activité 3,3) et pour un second sujet, à la solution 0,31 p.1000 de Méthyl-hexyl Carbinol gauche (rapport d'activité 3,2).

2 - La solution 0,5 p.1000 de Méthyl-hexyl-Carbinol gauche donne 4 réponses positives sur 46 avec le premier observateur et 12 sur 60 pour le second. Les marges d'erreur sont alors, suivant la loi classique du calcul des erreurs probables, de $\sqrt{4} = +2$ pour les essais du premier sujet, et de $\sqrt{12} = +3,45$ pour le deuxième. Ces concentrations ne permettent donc pas une bonne détermination des rapports d'activité.

Les auteurs ont retenu les rapports 3,2-3,3 donnés par les solutions à 1 p.1000 et, pour expliquer cette différence, ils supposent qu'un des isomères est plus absorbé que l'autre par les cellules sensorielles.

Conclusion -

Le travail de M. GUILLOT et R. BABIN apporte des résultats numériques différents pour chaque isomère et montre l'importance de la stéréoisométrie sur la sensibilité olfactive. Pourquoi d'ailleurs les substances odorantes se comporteraient-elles autrement que les agents pharmacodynamiques et surtout que les substances affectant le goût ? Il est de toute évidence que dans chaque cas, le mécanisme en jeu est celui de la fixation de la molécule dissymétrique sur l'élément nerveux.



TROISIEME PARTIE

RECHERCHES SUR LE DEDOUBLEMENT DES COMPOSES ASYMETRIQUES

Chapitre I

DEDOUBLEMENT DE L' ISOBORNEOL

L' isoborneol est un alcool terpenique qui, possédant un carbone asymétrique, peut exister sous plusieurs formes optiques. La méthode de dédoublement la plus générale est de combiner l'alcool à un diacide pour obtenir un ester acide qui, ensuite, est salifié par une base optiquement active. Les opérations de dédoublement se font sur ce sel double. L' emploi d'un anhydride évite la production d'eau et permet d'arriver à une réaction totale. Les bases utilisées seront des alcaloïdes ou des amines synthétiques doués de pouvoir rotatoire.

Les alcaloïdes dont on dispose sont en nombre assez réduit; les plus utilisés sont la strychnine et la brucine. Avec les alcaloïdes, il est difficile d'obtenir à partir des cristaux de tête un alcool qui soit rigoureusement pur et dépourvu de son inverse optique, et il est tout à fait impossible, la plupart du temps, d'isoler des eaux-mères le second antipode. La meilleure méthode est alors de régénérer l'ester acide et de le combiner à une seconde base active qui amène en tête de la cristallisation le deuxième antipode (c'est-à-dire celui qui n'avait pas été obtenu avec le premier alcaloïde dans l'opération initiale). Mais la réussite complète de cette série de manipulations réclame la disposition d'un bon nombre de bases et d'anhydrides d'acides; il faut, en effet, faire plusieurs essais avant de trouver la combinaison la plus favorable.

Les amines de synthèse optiquement actives sont plus favorables, mais elles doivent être spécialement préparées et dédoublées par l'expérimentateur avant leur utilisation.

PH.Pickard et W.O Littlebury (54) ont utilisé le phtalate acide pour dédoubler le menthol et l'isobornéol racemiques. Ils ont préparé l'isobornéol droit avec la menthylamine gauche et, à partir des eaux-mères de la première cristallisation, l'isobornéol gauche avec la cinchonine droite. Ne disposant pas de ces bases, nous n'avons pas pu reprendre cette méthode qui avait donné de bons résultats.

R. Delaby (55) a obtenu le vinylbutylecarbinol levogyre par l'intermédiaire du phtalate de Strychnine et vinylbutylcarbinol, mais ne faisant qu'une opération, il n'a pas recueilli l'autre isomère optique à l'état de pureté.

M. Guillot et R. Babin⁵³ ont réussi à dédoubler en une seule cristallisation le Methyl-hexyl-carbinol racémique; ils ont préparé le phtalate de Brucine et de Methylhexylcarbinol et l'ont

dissous dans l'acétone. Les cristaux qui déposaient les premiers contenaient tout le dérivé dextrogyre, l'eau-mère conservant l'isomère gauche. De tels succès sont rares.

Signalons enfin l'importance de la technique employée pour régénérer l'alcool à partir du phtalate double isolé; il faut que cette opération n'abîme pas le composé intéressant. R. Delaby déplace l'alcaloïde par l'ammoniaque et saponifie l'ester restant.

I.- Principe de la préparation.

Nous nous sommes inspirés de tous ces travaux. L'isobornéol est combiné à l'anhydride phtalique pour donner une molécule de phtalate acide d'isobornyle; la réaction est théoriquement totale. L'ester acide est salifié par un alcaloïde optiquement actif et le sel double ainsi formé est dédoublé par cristallisation fractionnée. On sépare en tête un composé contenant un des isomères actifs et, en queue, un composé contenant l'autre isomère optique. L'alcaloïde est éliminé par un traitement ammoniacal; il se fait un phtalate d'ammonium et d'Isobornyle. La saponification par un alcali régénère l'alcool terpenique actif.

Cet ensemble d'opérations peut se schématiser ainsi:



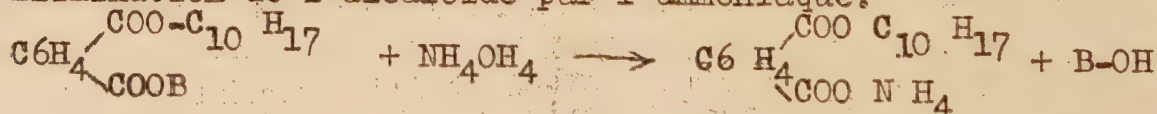
Isobornéol anhydride phtalique phtalate acide d'isobornyle



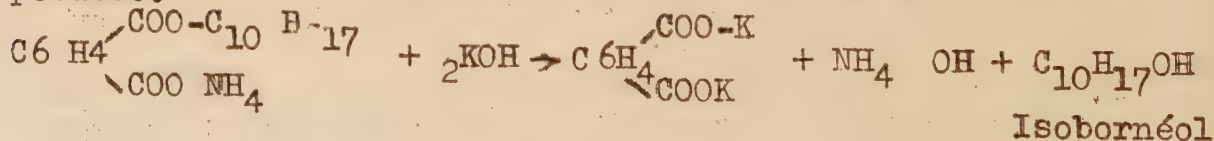
Phtalate acide d'Isobornyle Alcaloïde phtalate d'Isobornyle et d'alcaloïde

3- Cristallisation fractionnée du Phtalate d'isobornyle et d'alcaloïde.

4- Elimination de l'alcaloïde par l'ammoniaque.



5- Saponification et libération de l'alcool par un excès de potasse.



Isobornéol

Difficultés.

Ces opérations se heurtent à des difficultés qui résident dans :

1- la technique d'estérification.

L'isobornéol est un composé fragile, susceptible de s'oxyder et de s'isomériser par un chauffage trop violent. Pour vérifier qu'il n'a pas été altéré par un traitement chimique, il suffit de le régénérer de la combinaison où il est engagé et de le faire cristalliser. Le point de fusion du produit obtenu après dessiccation doit être le même que celui du produit initial; la moindre altération du composé se traduit, en effet, par une importante variation de cette constante. D'une manière générale, plus les opérations seront brèves, meilleurs seront les résultats. Nous avons dû essayer plusieurs techniques avant d'arriver à de bons rendements.

2- Le solvant de cristallisation.

Il faut utiliser un liquide qui permette à la fois la dissolution et la cristallisation de la grosse molécule formée par le phtalate d'isobornyle et d'alcaloïde. Le choix n'est pas très vaste et nous avons essayé de nombreux solvants avant de trouver celui qui, ne donnant pas de dépôt amorphes et visqueux, conduise à des cristaux susceptibles de fractionnement.

3- Le choix de l'alcaloïde.

La base doit être dépourvue d'odeur et assez soluble. Nous avons utilisé la Brucine de préférence à la Strychnine en raison de sa bonne solubilité dans l'alcool et l'acétone.

4- La méthode de régénération.

La saponification ne doit pas être brutale pour ne pas abîmer la fragile molécule de l'Isobornéol. Si l'on veut libérer tout l'alcool pour doser la fonction ester, par exemple, il faut chauffer assez longtemps et on ne peut pas éviter une altération de l'Isobornéol. Si, au contraire, on désire obtenir un produit intact, l'opération doit être peu poussée, et son rendement est alors faible, d'où la nécessité d'avoir deux techniques. Pour l'indice de saponification: Chauffer à l'autoclave une heure à 120 à 130° avec de la potasse Normale en excès. Pour l'extraction de l'alcool: Chauffer au bain-marie 30 minutes à 100° avec de la potasse Normale en excès.

5- La mesure des points de fusion.

La grande volatilité de l'Isobornéol et de plusieurs de ses dérivés rend les déterminations au bloc très difficiles et peu précises: nous avons dû très souvent utiliser la méthode du tube ouvert placé dans un bain d'huile. Nous mentionnerons souvent, quand cela peut être intéressant, les résultats donnés par chaque méthode.

II.- Technique

1- Estérification de l'Isobornéol.

A.- Première technique essayée. (A. Haller) (12)

Chauffage en tube scellé pendant trois jours à 120°

40 gr. d' Isobornéol (PM=154) et 40 gr. d' anhydride phtalique (PM=148) correspondant à des quantités équimoléculaires sont mélangées et broyées au mortier. La poudre obtenue est introduite dans deux cylindres en verre Pyrex qui sont scellés, placés dans des tubes d'acier, et chauffés à l'autoclave 3 jours à 130°.

Le produit obtenu est traité par 600 cm³ d'une solution de Carbonate de Sodium proche de la saturation (1,4 N environ). Une légère effervescence indique que tout l'anhydride n'a pas réagi; la suspension trouble et brunâtre est filtrée, puis légèrement acidifiée par 200 cm³ d'une solution d'acide sulfurique à 4,5 N environ. On épuise quatre fois par 100 cm³ d'éther sulfurique dans une ampoule à décantation. Les solutions étherées sont réunies et placées dans un cristalloir. L'évaporation du solvant laisse un résidu visqueux qui, repris par le benzène bouillant, donne par refroidissement et évaporation 12 gr. de cristaux de Tf = 180. La quantité obtenue est trop faible pour permettre de poursuivre les opérations. Le point de fusion indiqué par la littérature pour le phtalate acide d'isobornyle est 168°. Cette méthode ne nous semblant pas entièrement satisfaisante, nous avons recommencé avec une autre.

B.- Deuxième technique essayée (Ph. Pickard et W.O.Littleburg)(54)

Chauffage 8 heures en kumagawa à 120°, c'est-à-dire à l'air libre.

100 gr. d' Isobornéol (PM= 154) et 100 gr. d'anhydride phtalique (PM=148), quantités correspondant à des poids équimoléculaires, sont broyés et mélangés au mortier. La poudre obtenue est introduite dans un Kumagawa qui est placé dans un bain d'huile porté 8 heures à 120°. Une réfrigération à eau assure la condensation et le refoulement des vapeurs qui pourraient se dégager. La température est étroitement surveillée. En fin d'opération, le mélange s'est liquéfié et est surmonté d'aiguilles floconneuses dont le point de fusion, voisin de celui de l' Isobornéol est Tf= 210°.

Après refroidissement, le produit de l'estérification sera repris plusieurs fois à chaud par de l'acide acétique cristallisable.

Une première cristallisation dans 200 cm³ d'acide acétique conduit à 90 gr. de cristaux de Tf = 165°.

Une deuxième cristallisation dans 50 cm³ d'acide acétique conduit à 65 gr. de cristaux de Tf = 167°.

Une troisièème cristallisation dans 40 cm³ d'acide acétique conduit à 50 gr. de cristaux de Tf = 167°.

Analyse du composé.-

1 - fonction acide :

1 gr.50 du produit est dissous dans 20 cm³ d'alcool et neutralisé par 9,80 cm³ de potasse Normale en présence de Bleu de Bromothymol (théorie 5 cm³)

2 - fonction ester.-

On ajoute à la solution précédente 10 cm³ de potasse Normale et on porte le tout 15 minutes au bain-marie à 100°. Cette saponification ne libère aucune acidité notable puisque l'excès d'alcali (10 cm³ de potasse Normale) est neutralisé par 9,50 cm³ d'acide sulfurique Normale N (théorie 5 cm³).

Conclusion.

Le composé possède un Point de fusion Tf = 167 voisin de celui donné par PH Pickard et W.O Littleburg pour le phtalate acide d' Isobornyle Tf = 168. Le poids moléculaire devant alors être de 302, le nombre de fonctions acides, déduit de ce dosage et de cette valeur du poids moléculaire, devrait être de un; il est en réalité de deux. On pourrait supposer que la fonction ester a été saponifiée; nous verrons plus loin que cette hypothèse est difficile à admettre. En effet, la saponification n'est totale qu'après un chauffage plus énergique. Il est donc probable que le produit obtenu est très impur et contient de l'acide phtalique à côté de plusieurs autres composés.

C.- Troisième technique essayée: (RH Pickard et WO Littleburg) (54)

Chauffage en tube scellé pendant 5 heures, à 120°

- 100 gr. d' Isobornéol et 100 gr. d'anhydride phtalique sont mélangés et broyés au mortier. (quantités équimoléculaires). La poudre est introduite dans un flacon qui est fermé et introduit dans un autoclave porté 8 heures à 115°.

Le produit d'estérification est purifié à plusieurs reprises par l'acide acétique et le méthylal.

Une première cristallisation dans 150 cm³ d'acide acétique cristallisable conduit à 170 gr. de phtalate (rendement 85 p 100) de Tf = 161 (tube) et Tf. = 164 (bloc);

Une deuxième cristallisation dans 150 cm³ d'acide acétique conduit à 140 gr. de phtalate de Tf = 163 (tube) et Tf = 168 (bloc)

Une troisièème cristallisation dans 100 cm³ d'acide acétique conduit à 120 gr. de phtalate de Tf = 164 (tube) et Tf = 170 (bloc).

Une quatrième cristallisation dans 150 cm³ d'un mélange à 2 parties d'acide acétique et 1 partie de méthylal conduit à 100 gr. de Tf (tube) et Tf = 174 (bloc).

Une cinquième cristallisation dans 120 cm³ d'un mélange donné par 2 parties d'acide acétique et 1 partie de méthylal conduit à 80 gr. de Tf = 171 (tube) et Tf = 176 (bloc)

De nombreuses purifications dans le méthylal pur conduisent enfin à 22 gr. de produit de Tf = 170 + 171 (tube) et Tf = 176 (bloc).

Analyse de ce produit.

1- Fonction acide.

0 gr. 300 de produit sont dissous dans 10 cm³ d'alcool à 90° et neutralisé par 10,30 cm³ de potasse décinormale aqueuse en présence de bleu de bromothymol (Théorie 10 cm³)

2- Fonction ester.

On ajoute à la prise d'essai précédente 10 cm³ de potasse décinormale et on porte 30 minutes au bain-marie. L'excès d'alcool est titré par 8,50 cm³ d'acide sulfurique normal. Il semble donc que la saponification n'ait pas été suffisante; on fait donc un essai à l'autoclave.

On neutralise 1 gr. 500 de produit dissous dans 20 cm³ d'alcool à 90° par 5 cm³ de potasse normale aqueuse en présence de bleu de bromothymol. On ajoute à la solution encore 10 cm³ de potasse normale et on chauffe à l'autoclave 1 heure à 130° en ampoules scellées. Des cristaux de phtalate de potassium se forment et l'excès d'alcali est alors neutralisé par 4,95 cm³ d'acide sulfurique normal. La quantité de potasse normale utilisée est donc de 5,05 cm³ (théorie 5 cm³)

Conclusion.

Le composé obtenu possède donc:

1- Un point de fusion de 170° voisin de celui donné par la littérature 168.

2- Une acidité libre pour un poids moléculaire de 302

3- Une fonction ester qui, par saponification libère une acidité pour un poids moléculaire de $\frac{1,50 \times 1000}{5,05} = 298$ (théorie 302)

Il correspond bien au phtalate acide d'Isoborneol.

D.- Deuxième opération avec la même technique que précédemment.

Une deuxième opération, destinée à nous donner une quantité plus abondante d'ester est alors entreprise, mais les purifications seront moins poussées.

100 gr. d'Isoborneol sont mélangés à 100 gr. d'anhydride phtalique (quantités moléculaires). La poudre obtenue est traitée comme précédemment 8 heures à 115° à l'autoclave en tubes scellés.

Le produit obtenu est dissous dans 200 cm³ d'acide acétique cristallisable; on obtient 140 gr. de cristaux de Tf = 170 (bloc). Une dissolution dans 0,900 litre de benzène bouillant laisse un petit résidu R. de Tf = 220. (bloc). La solution abandonne par refroidissement après un repos de 24 heures, 80 gr. des cristaux de Tf = 175. (bloc) L'évaporation totale conduit à un second produit de Tf = 173. (bloc)

Analyse de ces produits:

a) Résidu R - 1 gr. du produit R de Tf vers 210° est dissous dans 20 cm³ d'alcool et neutralisé par 11,50 cm³ de Potasse Normale en présence de bleu de bromothymol 1 gr. d'acide phthalique de PM = 166 aurait été neutralisé par 12 cm³ de Potasse Normale. On en conclut que ce résidu est assimilable à de l'acide phthalique impur.

b) Cristaux de Tf = 175 (formés par refroidissement et repos de 24 heures)

1- Fonction acide:

1gr.50 est dissous dans 20 cm³ d'alcool et neutralisé par 5 cm³ de potasse normale en présence de bromothymol (théorie 5 cm³)

2- Fonction ester:

On ajoute 10 cm³ de potasse normale à la solution neutralisée et on porte 1 heure à l'autoclave en ampoule scellée à 130°. L'excès d'alcali est titré par 5,15 cm³ d'acide sulfurique normal (théorie = 5 cm³).

c) Cristaux de queue de Tf = 173 formés par l'évaporation complète.

1- Fonction acide:

1 gr.50 est dissous dans 20 cm³ d'alcool à 90° et neutralisé par 5,60 cm³ de potasse normale (théorie 5 cm³), en présence de bleu de bromothymol.

2- Fonction ester:

La solution neutralisée reçoit 10 cm³ de potasse normale et est portée 1 heure à l'autoclave en ampoules scellées à 130°. L'excès d'alcali est titré par 4,90 cm³ d'acide sulfurique normal. La quantité de potasse normale utilisée est donc 5,10 (théorie 5 cm³).

Conclusion :

Pour un poids moléculaire de 302, ces deux produits de points de fusion Tf = 175 (Bloc) et Tf = 173 (bloc) correspondent à des composés ayant une fonction acide et une fonction ester. Ils sont identifiés au phthalate acide d'Isoborneol dont le point de fusion est dans la littérature Tf = 168. Le premier est cependant manifestement plus pur et nous opérerons le dédoublement sur celui-là.

Remarque:

La meilleure préparation de phthalate acide d'Isoborneol nous semble être de chauffer 8 heures à 115° en tubes scellés un mélange équimoléculaire d'Isoborneol et d'anhydride phthalique. Le produit est dissous à chaud dans son poids d'acide acétique cristallisable et les cristaux obtenus sont purifiés par dissolution dans cinq ou six parties de benzène bouillant. Il

reste un résidu constitué par de l'acide phtalique. La solution benzenique est placée dans un cristalliseur recouvert et abandonné des cristaux très purs de phtalate acide d'isoborneol; l'évaporation totale de la solution mère laisse des cristaux de l'ester, mais légèrement moins purs. On obtient ainsi un bon résultat avec seulement deux cristallisations. Le rendement en produit de Tf = 175 est 40 p.100. Le rendement de l'opération serait amélioré en purifiant le produit de Tf = 173.

2°) Préparation du Phtalate de l-Brucine et (d+l) d'Isobornyle.

Nous considérons que le phtalate acide d'Isobornyle de Tf = 170 possède une acidité pour un PM de 302.

43 gr. de Brucine (α_D) = - 80°) sont dissous dans 200 cm³ d'alcool à 95°. On titre l'alcalinité de 2 cm³ de cette solution par 9,80 cm³ de solution normale acide. Le volume restant (198 cm³) correspond donc à $\frac{9,80 \times 198}{2} = 970 \text{ cm}^3$, soit $\frac{970 \times 307}{1000} = 29 \text{ gr.}30$ de phtalate acide d'isobornyle. Les quantités correspondantes d'ester et d'alcaloïde sont dissoutes dans l'alcool et les solutions ainsi formées sont réunies.

3°) Cristallisation fractionnée du phtalate.

L'évaporation de l'alcool conduit à des produits visqueux et amorphes; plusieurs essais successifs n'aboutissent pas.

La solution dans l'acétone évaporée lentement à plusieurs reprises finit par donner un dépôt cristallin de 22 gr. (A) On isole l'eau mère (B). Les cristaux de tête (A) sont redissous dans l'acétone et, par refroidissement et évaporation, on obtient 16 gr. de cristaux (C) qu'on sépare par décantation. L'eau mère est mise de côté (D).

Le dépôt C est dissous dans l'acétone et abandonne successivement trois dépôts:

- I- 7 gr. Tf = 148
0 gr. 50 dissous dans 10 cm³ d'acétone donnent α_D = - 2° 10' en tube de 1 dm.
- II- 5 gr. 4 Tf = 148
0 gr. 50 dissous dans 10 cm³ d'acétone donnent α_D = - 2° 14' en tube de 1 dm.
- III- 2 gr. 3 Tf = 148
0 gr. 50 dissous dans 10 cm³ d'acétone donnent α_D = - 2° 20' en tube de 1 dm.

Le premier dépôt (I) est redissous dans l'acétone et abandonne un nouveau dépôt de 5 gr. 2 Tf = 148 (0 gr. 50 dissous dans 10 cm³ d'acétone donnent α_D = - 2° 16' (en tube de 1 dm.)), la solution mère de cette cristallisation et additionnée d'un peu d'acétone fraîche dissout le deuxième dépôt (II) et abandonne un nouveau dépôt de 5 gr. 7 Tf = 148 (0 gr. 50 dissous dans 10 cm³

d'acétone donnent $\alpha_D = -29'12''$ dans un tube de 1 dm.)

Nous considérons que ces deux dépôts 5 gr.2 + 5 gr.7 constituent la fraction la moins soluble et nous les réunissons pour former la fraction, dite de tête telle que:

$$[\alpha_D] = - \frac{29'25'' \times 10}{0,50 \times 1} = -45' Tf = 148 \text{ Poids } 10 \text{ gr.9, soit } 11 \text{ gr. environ}$$

Les eaux mères B et D sont évaporées mais ne donnent que des masses visqueuses. Après plusieurs autres essais infructueux, on dilue la solution acétonique dans une grande quantité d'eau et on obtient alors des cristaux paraissant être ceux du second phthalate de Brucine et d'Isobornyle.

On recueille alors successivement quatre dépôts qui, examinés au polarimètre, donnent les résultats suivants :

- I. 1 gr. dissous dans 10cm³ d'acétone donne $\alpha_D = +19'40''$ en tube de 1 dm.
- II. 1 gr. dissous dans 10cm³ d'acétone donne $\alpha_D = +19'30''$ en tube de 1 dm.
- III. 1 gr. dissous dans 10cm³ d'acétone donne $\alpha_D = +19'10''$ en tube de 1 dm.
- IV. 1 gr. dissous dans 10cm³ d'acétone donne $\alpha_D = +19'10''$ en tube de 1 dm.

Les III^e et IV^e dépôts sont délaissés tandis que les deux premiers réunis constituent notre fraction dite queue telle que

$$[\alpha_D] = \frac{19'66'' \times 10}{1 \times 1} = +19'66'' Tf = 145 \quad \text{Poids } 4 \text{ gr.60}$$

Nous n'avons pas pu purifier ce produit car il n'était soluble que dans l'acétone et nous avons craint qu'une recristallisation dans ce solvant n'amène en tête l'autre phthalate de Brucine d'Isobornyle, c'est-à-dire celui qui a un $[\alpha_D] = -45'$ et qui est ici l'impureté. La recristallisation dans le mélange d'acétone et d'eau qui était théoriquement possible amenait une trop grande perte de produit et n'a pu être effectué utilement.

4^e) Obtention des Isoborneols actifs.-

A. Fraction de tête

Quantités théoriques et quantités utilisées.

Pour déplacer l'alcaloïde contenu dans 11 gr. de phthalate de Brucine et d'Isoborneol (PM=696), il faut $\frac{11 \times 17}{696} = 0 \text{ gr.28}$ d'ammoniac PM=17 soit 1,50 cm³ de solute officinal d'ammoniaqué. Pour saponifier l'alcool restant, il faut utiliser $\frac{11 \times 36}{696} = 0 \text{ gr.55}$ de potasse (PM=36) soit 1,80cm³

de lessive de potasse ordinaire à 30 p.100. Nous utiliserons de larges excès.

a) Séparation de la Brucine.

L'ester (11 gr.) est délayé dans 100 cm³ d'eau distillée et additionnée de 20 cm³ de solution officinale d'ammoniaque; la solution a une forte odeur ammoniacale, et le composé se dissout facilement. Au bout de 3 à 4 minutes d'agitation, on voit apparaître un précipité dû à la Brucine déplacée. Le mélange est essoré et l'alcaloïde récupéré.

b) Isolement de l'Isoborneol.

On ajoute à la solution ammoniacale 30 cm³ de lessive de potasse pour réaliser un milieu environ deux fois normal. La solution est portée 30 minutes au bain-marie bouillant. On voit apparaître un précipité floconneux qui surnage tandis qu'une nette odeur d'Isoborneol emplit le laboratoire. La réaction n'est malheureusement pas totale et la quantité d'alcool obtenue sera bien inférieure à la quantité théorique (2gr.40 environ). La solution est refroidie et filtrée sur papier Chardin. L'isoborneol reste sur le filtre; il est lavé à plusieurs reprises par un grand volume d'eau distillée pour le débarrasser des sels alcalins qui peuvent l'accompagner. L'Isoborneol est recueilli et placé pendant 24 heures dans un dessiccateur sulfurique, sans vide. Le produit obtenu pèse 1 gr.10 au lieu de 2 gr.40 (quantité théorique attendue). Le rendement de cette extraction est donc de 40 p.100 environ. L'Isoborneol est alors examiné:

1- Point de fusion.- Son point de fusion au tube est $T_f = 216^\circ$ et voisin du chiffre de 214 donné par R.H. Pickard et W.O. Littleburg.

2- Pouvoir rotatoire.- On dissout 0gr.985 dans 5 cm³ d'alcool à 95°. On observe en tube de 1 dm. une dérivation $\alpha_D = -6^\circ 30'$, soit $\alpha_D = 6^\circ 50'$

$$[\alpha_D] = \frac{6.50 \times 5}{0.985} = -33^\circ 15' \text{ soit } -33^\circ 09' \text{ (valeur inférieure au chiffre indiqué par R.H. Pickard et W.O. Littlebury - } 34^\circ 34' \text{ soit } -34^\circ 20') \text{ (54)}$$

B. Fraction de queue.

Les mêmes opérations sont faites sur la fraction de queue et nous utilisons de même des quantités d'ammoniaque et de potasse excédentaires.

a) Séparation de la Bruoine.

L'ester (4gr.70) est délayé dans 50 cm³ d'eau distillée et additionné de 10 cm³ de solution officinale d'ammoniaque. Il se dissout complètement pour donner 3 à 4 minutes après un abondant précipité de Bruoine qui est récupéré.

b) Isolement de l'Isoborneol.

La solution mère est traitée par 15 cm³ de lessive de potasse. 30 minutes au bain-marie bouillant. On voit apparaître un précipité floconneux qui est isolé, lavé et séché comme

précédemment. Il pèse 0gr.43 au lieu de 1 gr. (quantité théorique attendue). Le rendement de l'extraction est donc de 45 p. 100 environ.

1.- Point de fusion: Son point de fusion au tube est $T_f = 214$ et conforme au chiffre de 214 donné par Pickard et Littlebury.

2.- Pouvoir rotatoire: 0gr.333 sont dissous dans 5cm³ d'alcool à 95°. On observe en tube de 1 dm. une déviation $\alpha_D = + 1235'$ soit $+ 12,60$, d'où $(\alpha_D) = \frac{1.60 \times 5}{0.33 \times 1} = + 262$

(R.H. Pickard et W.O. Littlebury = $+ 342,09$)

Cet isomère est donc accompagné d'un peu de dérivé levogyre. L'explication est simple. Alors que pour la fraction de tête nous avons fait plusieurs purifications dans l'acétone, nous avons recueilli en queue les fractions brutes qui cristallisaient les premières dans le mélange d'eau et d'acétone. Si on admet la valeur de $+ 342$ pour l'isomère droit pur, le produit ayant une rotation $(\alpha_D) = + 262$ correspond à un mélange de 76 p.100 de dextrogyre et de 24 p.100 de racémique, soit 88 p. 100 de droit et 12 p.100 de gauche.

Conclusion.

A partir d'un isoborneol racémique de point de fusion $T_f = 2132$, nous avons obtenu deux composés:

1°) Isoborneol levogyre $T_f = 2162$ (α_D) = $+ 332,15$ soit $- 33209'$ (Pickard et Littlebury (54) $T_f = 2142$ (α_D) = $- 34'34$ soit $34220'$)

2°) Isoborneol dextrogyre $T_f = 2142$ (α_D) = $+ 262$ et contenant donc 12% de gauche.

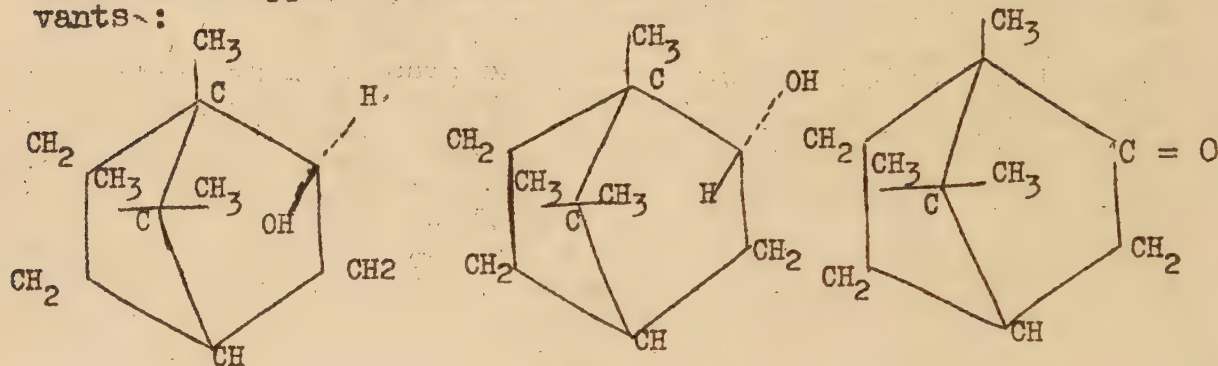
(Pickard et Littlebury (54) obtenaient $T_f = 2142$ et

$[\alpha_D] = + 34209$)

Chapitre II

ESSAI DE DEDOUBLEMENT DU BORNEOL

Le Borneol est un stereoisomère de l' Isoborneol; ces deux alcools terpeniques dérivés hydrogènes du camphre se distinguent l'un de l'autre par l'orientation de leur OH alcoolique. L'hydroxyle paraît être situé par rapport au plan du cycle hexagonale du même côté que le pont carbonné (isoborneol) ou du côté opposé (borneol) comme le montrent les schémas suivants:-



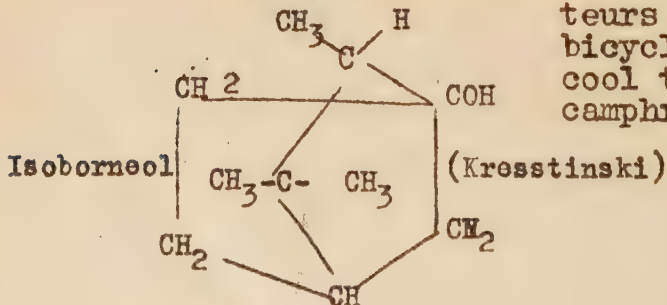
Isoborneol
CIS

Borneol
trans

Camphre

Ces formules découlent de plusieurs travaux. G. Vavon (56) a montré que la vitesse de saponification d'un ester bornylique est plus grande que celle de l'ester isobornylique correspondant; il a attribué au groupement OH de l'isoborneol la position cis et à l'OH du Borneol la position trans par rapport au point carbonné. Biltz (59), G. Komppa et S. Beckmann (58) ont soutenu cette théorie avec des arguments d'ordre physique. Y. Asahina et M. Ishidate (57) ont confirmé la structure du Borneol en l'obtenant à partir d'un acide β -borneol-carboxylique qui avait vraisemblablement la configuration trans. Mais les récentes études de M. Lipp (60) et Bode (62) conduisent à une conception inverse et donnent au Borneol la formule de gauche (cis) et à l' Isoborneol, la formule du centre (trans). Enfin, une structure tout à fait différente a été proposée pour l'isoborneol par W.N. Kresstinski, M. Nemilow et I. Bardyschew. (61)

Ce composé étant assez difficile à estérifier, les auteurs le considèrent comme un alcool bicyclique portant une fonction alcool tertiaire sans parenté avec le camphre.



L' Isoborneol s'isomeriserait en borneol par action de la potasse en présence d'alcool amylique bouillant.

Isoborneol et Borneol se distinguent l'un de l'autre de la façon suivante:

a) Traités par l'alcool méthylique et l'acide sulfurique l'isoborneol donne rapidement l'ether-oxyde alors que le borneol réagit plus lentement.

b) Par oxydation les borneols droit ou gauche donnent des camphres de même signe optique que le produit initial, les isoborneols des camphres de signe opposé.

Le Borneol dont nous disposions avait déjà un pouvoir rotatoire de $(\alpha_D) = -20^\circ$; il était donc plus riche en composé levogyre que dextrogyre.

La méthode employée est celle qui a réussi avec l'isobornéol (R.H. Pickard et W.O. Littlebury) (54)

Technique

1^o) Estérification par chauffage en tube fermé.

400 gr. de borneol (PM=154) sont mélangés et broyés au mortier avec 400 gr. d'anhydride phtalique (PM=148). (Quantités équimoléculaires). La poudre est chauffée huit heures à 115° en flacons hermétiquement bouchés au liège et placés à l'autoclave. La température est étroitement surveillée de façon à se maintenir aux environs de 115° sans dépasser $121-121^\circ$.

2^o) Cristallisation

Le produit obtenu est refroidi et dissous dans environ son poids d'acide acétique cristallisable, soit 800 cm³. Après 24 heures, on recueille 570 gr. de cristaux de Tf = 145° .

Une deuxième cristallisation dans 500 cm³ d'acide acétique conduit à 275 gr. de Tf. = 157° .

Une troisième cristallisation dans 200 cm³ d'acide acétique conduit à 115 gr. de Tf = 163° .

Un traitement par 500 cm³ de benzène bouillant fait passer en solution la majeure partie du produit précédent, mais laisse un petit résidu R de Tf vers 215° (10 gr. environ)

La solution benzenique est abandonnée pendant 24 heures dans un récipient couvert et on recueille un premier dépôt de 65 gr. de cristaux de Tf = 165°

L'évaporation totale donne un deuxième dépôt de 35 gr. de cristaux de point de fusion légèrement plus bas Tf= $164-163^\circ$.

3°) Analyses des produits obtenus:

a) Résidu R

1 gr. du produit est dissous dans 15 cm³ d'alcool à 95° et neutralisé par 11 cm³ de Potasse normale en présence de bleu de Bromothymol. Pour neutraliser 1 gr. d'acide phtalique de PM=166 il aurait fallu $\frac{1000}{166:2} = 12$ cm³ de potasse normale. Ce résidu est assimilable à de l'acide phtalique impur:

b) Cristaux du 1^{er} dépôt (Tf=165)

1 - Fonction acide.

1 gr.50 sont dissous dans 20 cm³ d'alcool à 90° et neutralisés par 5 cm exactement de potasse normale en présence de Bleu de Bromothymol (théorie 5 cm³)

2 - Fonction ester.

On ajoute 10 cm³ de potasse normale au liquide alcoolique précédent et on chauffe une heure à 120-130° à l'autoclave en tubes scellés. L'excès d'alcali est titré par 4,90 cm³ acide sulfurique normal; la quantité de potasse normale utilisée est donc 5,10 cm³. (Théorie 5 cm³)

c) Cristaux d'évaporation (Tf= 164-163)

1 - Fonction acide

1 gr.50 sont dissous dans 20 cm³ d'alcool à 90° et neutralisés par 5 cm³ de potasse normale en présence de Bleu de Bromothymol. (Théorie 5 cm³)

2 - Fonction ester.

On ajoute 10 cm³ de potasse normale au liquide alcoolique précédent et on chauffe une heure à 120°-130° à l'autoclave en tubes scellés. L'excès d'alcool est titré par 4,80 cm³ d'acide sulfurique normal; la quantité de potasse normale utilisée est donc 5,20 cm³ (Théorie 5 cm³).

Les produits obtenus à partir de la solution benzenique possèdent des Tf= 165 ou 164-163 voisins du chiffre donné par Pickard et Littlebury (144): Tf=164°; ils ont une fonction acide libre pour un poids moléculaire de : $\frac{1,50 \times 1000}{5} = 300$

peu différent du chiffre théorique 302 et une fonction ester qui, par saponification, libère une acidité pour des poids moléculaires $\frac{1,50 \times 1.000}{5,10} = 291$. ou $\frac{1,50 \times 1000}{5,20} = 288$ voisins

du chiffre théorique 302. Ils sont donc assimilables à du phtalate acide de Bornyle, mais nous utilisons de préférence le dépôt de Tf= 165°.

4°) Préparation du sel de Brucine

La Brucine récupérée des opérations avec l'Isoborneol est purifiée par dissolution dans une solution sulfurique et

et cristallisation en présence d'un cinquième d'alcool après alcalinisation par l'ammoniaque. L'alcaloïde obtenu est examiné au polarimètre. 1 gr. dissous dans 25 cm³ d'alcool à 95° en tube de 2 dm a une déviation $\alpha_D = -6^\circ 15'$ soit $-6^\circ,25'$ d'où $(\alpha_D) = \frac{6,25 \times 25}{2} = -78^\circ$ (Chiffre trouvé pour la Brucine initiale pure ($[\alpha_D] = -80^\circ$)).

On dissout les 26 gr.10 de Brucine dont nous disposons dans 100 cm³ d'acétone. On en titre 2 cm³ par 8,95 cm³ d'une solution décimale d'acide sulfurique en présence de rouge de méthyle. La quantité restante 98 cm³ correspond donc à $\frac{8,95 \times 98}{2} = 438,50$ cm³ d'acide decinormal., soit $\frac{302 \times 43,85}{10.000} = 13,25$ gr de phtalate acide de Bornyle. Cette quantité est dissoute dans l'acétone et la solution filtrée est réunie à la solution de Brucine. On obtient une solution acétonique de phtalate de Brucine et de Bornyle.

5°) Cristallisation fractionnée.

L'évaporation totale de la solution acétonique conduit à un résidu visqueux, sans trace de cristaux.

La mise en solution alcoolique nous permet d'obtenir des dépôts cristallins que l'on fractionne de la façon suivante. La solution S donne des dépôts D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇ successifs de poids plus ou moins voisins. Le premier dépôt est repris par une solution alcoolique et donne un nouveau dépôt D'₁; l'eau mère dissout le dépôt D₂ et donne un nouveau dépôt D'₂; la seconde eau mère dissout le dépôt D₂ et donne un nouveau dépôt D'₃ etc. On redissout ainsi tous les dépôts D₄ D₅ D₆ D₇ de façon à obtenir une nouvelle série D'₄ D'₅ D'₆ D'₇. Un troisième tour de purification est effectué sur le même schéma et donne des dépôts plus purs D''₁ D''₂ D''₃ etc. Nous avons fait ainsi huit tours de purification et sommes arrivés à 7 fractions. Les quatre premières qui pèsent 2 à 3 gr. chacune sont examinées au polarimètre.

f=148° 1gr. dissous dans 10cm³ d'alcool donne $\alpha_D = -2^\circ 30'$ en tube de 1 dm
f=147° 1gr. dissous dans 10cm³ d'alcool donne $\alpha_D = -2^\circ 40'$ en tube de 1 dm
f=146° 1gr. dissous dans 10cm³ d'alcool donne $\alpha_D = -2^\circ 30'$ en tube de 1 dm
f=146° 1gr. dissous dans 10cm³ d'alcool donne $\alpha_D = -2^\circ 30'$ en tube de 1 dm

Les fractions suivantes sont constituées par un magnat visqueux que l'on fait cristalliser dans un alcool plus dilué; on obtient alors des dépôts successifs de 2 à 3 gr. environ; ils sont encore examinés au polarimètre.

f=143° 1 gr. dissous dans 10cm³ d'alcool donne $\alpha_D = -2^\circ 10'$ en tube de 1 dm
f=143° 1 gr. dissous dans 10cm³ d'alcool donne $\alpha_D = -2^\circ 16'$ en tube de 1 dm

Le résidu qui suit pèse près de 20 gr. et est trop visqueux pour être examiné; il est d'ailleurs dépourvu de cristaux.

Il semble donc que les produits de tête obtenus appartiennent au même type $T_f = 148^\circ$ et $[\alpha_D] = - \frac{2^\circ,50 \times 10}{1 \times 1} = -25^\circ$.

La fraction de queue visqueuse ne pouvant être amenée à l'état cristallisé est abandonnée. Les quatre premiers dépôts sont réunis et traités pour en libérer l'alcool. Ils pèsent 10 gr.60.

6°) Séparation du Borneol.

1°) On élimine la Brucine par un traitement ammoniacal comme précédemment pour le phtalate d'isobornyle de Brucine.

2°) On saponifie la solution de phtalate d'ammonium par de la lessive de potasse et on recueille ainsi un produit qui pèse 1 gr. 15 au lieu de 2 gr. 35 (quantité théorique attendue) Le rendement de l'extraction est donc encore voisin de 65 p.100

Température de fusion mesurée au tube capillaire $T_f = 203-204$. (Valeur indiquée par la littérature $T_f = 203$)
Pouvoir rotatoire: 0 gr.820 dissous dans 10 cm³ d'alcool donnent en tube de 1 dm. une déviation $\alpha_D = -2^\circ 40'$, soit $\alpha_D = -2^\circ 66'$.

$[\alpha_D] = - \frac{2.66 \times 10}{1 \times 0,82} = -33^\circ$ (valeur indiquée par la littérature $[\alpha_D] = -37^\circ,0$)

Conclusion:

Le Borneol dont nous disposions était loin du racémique. Comme son pouvoir rotatoire initial était de $\alpha_D = -20^\circ$, il contenait approximativement 23 p.100 de dextrogyre et 77 p.100 de levogyre. Si le fractionnement tenté avait fourni en tête des cristaux correspondant au dérivé dextrogyre, nous aurions pu avoir la chance de le séparer et d'obtenir en queue l'ester fournissant le levogyre. C'est malheureusement l'inverse qui s'est produit. Nous n'avons séparé en tête que l'ester de l'alcool levogyre, et en queue pratiquement le racémique. Notre méthode est donc insuffisante, et nous ne pourrions pas faire utilement l'étude olfactive du produit obtenu.

Chapitre III

ESSAI DE DEDOUBLEMENT DU STYRALOL

Le styranol ou méthyl-phenyl-carbinol est un alcool asymétrique de formule $C_6H_5 - CHOH-CH_3$. Nous l'avons isolé à partir de l'acétate de styrallyle commercial redistillé. Le dédoublement est effectué par une technique semblable à celle utilisée avec les Bornéols, estérification en phtalate acide de styrallyle, combinaison à la Brucine et cristallisation fractionnée (R.H. Pickard et J. Kenyon) (63)

Technique

1°) Rectification de l'acétate de styrallyle.

L'acétate commercial $nd = 1,480$ distille sous 60 mm à la température fixe de 135° ; nous n'avons pu isoler aucune impureté notable.

2°) Saponification.

On traite 230 gr. d'acétate par 200 gr. de lessive de potasse en présence de 140 cm³ d'eau et 170 cm³ d'alcool méthylique destinés à faciliter la mise en solution. L'opération est faite par chauffage à reflux d'une heure au bain-marie à 100° . Après refroidissement, la solution est traitée en 5 fois par 3 litres d'éther sulfurique rigoureusement pur. L'alcool passe dans l'éther. La solution étherée est lavée en 5 fois avec 6 litres d'eau, puis séchée 24 heures sur du sulfate de soude anhydre. L'éther est distillé à la pression atmosphérique par chauffage au bain-marie. Puis le styranol est rectifié sous pression réduite. La presque totalité passe à 120° sous 37mm. de mercure (R.H. Pickard et J. Kenyon (63) P.E. = $100^\circ/18mm$).

3°) Estérification

75 gr. de styranol racémique (PM=122) sont mélangés à 91 gr. d'anhydride phtalique (PM=148), et introduits dans un ballon à long col; un agitateur mécanique pénètre dans l'embouchure et assure un brassage permanent; le chauffage est réalisé par un bain de sable porté pendant 10 heures à 115° . Notons que notre appareillage ne comporte pas de réfrigérant et que les produits demeurent au contact de l'air. Il est indispensable d'assurer une agitation continue pour éviter la sédimentation des deux liquides; il est, d'autre part, inutile de fermer le récipient car, à 115° , les tensions de vapeur ne permettent pas une évaporation notable. Un chauffage en tube scellé, et sans agitation effectué antérieurement n'avait provoqué aucune réaction de l'alcool sur l'anhydride car la phase solide se séparait de la phase liquide.

4°) Cristallisation du phtalate acide de Styralyle

Le produit obtenu est traité par le benzène à l'ébullition (environ 1 litre); une partie seulement se dissout et il reste une fraction insoluble de 45 gr.

Un gramme de ce résidu est dissous dans un peu d'alcool à 95° et neutralisé par 12,80 cm³ de potasse normale en présence de Bleu de Bromothymol, 1 gr. d'acide phtalique de PM. de 166 aurait été neutralisé par 12 cm³ de potasse normale. La partie insoluble correspond donc à un acide phtalique impur. Ce traitement par le benzène a donc abouti comme avec le Bornéol et l'Isobornéol, à éliminer l'acide phtalique insoluble dans le benzène.

Le produit d'évaporation est dissous dans la quantité nécessaire d'une solution de Carbonate de sodium à saturation (2 litres environ). La liqueur est opalescente probablement à cause du styranol non combiné; elle est lavée par 3 fois avec 200 cm³ d'éther sulfurique, puis additionnée de talc et filtrée sur papier Chardin. On obtient ainsi une solution aqueuse limpide jaune d'or. Elle est acidifiée par de l'acide chlorhydrique à 1.p.10 en présence de papier de tournesol; on extrait par 750 cm³ du chloroforme en trois fois. Les phases chloroformiques sont réunies et le solvant éliminé par distillation au bain-marie. On obtient ainsi un résidu visqueux que l'on essaye de faire cristalliser. Un essai dans le benzène ne donne aucun résultat. En traitant par l'acide acétique cristallisable, on obtient des cristaux qui, après lavage à l'eau distillée, révèlent un Point de fusion Tf. = 108° conforme à celui donné par R.H. Pickard et J. Kenyon.

5°) Analyse du produit obtenu.

1 gr.50 sont dissous dans l'alcool à 90° et neutralisés par 5,50 cm³ de potasse normale en présence de Bleu de Bromothymol. On ajoute 10 cm³ de potasse normale à la solution neutralisée et on chauffe 1 heure à 110°-120° à l'autoclave en tubes scellés. On titre l'alcalinité en excès par 4,55 cm³ d'acide sulfurique normal, ce qui correspond à une fonction ester-acide de 5,45 cm³. Pour un poids moléculaire de 270 (phtalate acide de styranol) 1 gr.50 devrait correspondre à 5,90 cm³ de solution normale, chiffre suffisamment voisin de nos résultats pour que nous arrêtons là nos cristallisations de purification assez difficiles à réaliser.

6°) Préparation du sel de Brucine et essais de cristallisation.

La Brucine que nous utilisons a un pouvoir rotatoire $[\alpha_D] = -80^\circ$ (2gr.50 sont dissous dans 25 cm³ d'alcool à 90° et l'examen fait en tube de 1 dm conduit à une dérivation $\alpha_D = -8^\circ 5$ ou $\frac{8 \times 25}{2,5 \times 1} = -80^\circ$)

Nous considérons que le phtalate acide de styralol que nous avons obtenu a une acidité pour un PM. de 270.

Un gramme de Brucine dissous dans l'alcool est neutralisé par 22 cm³ de liqueur décimale acide, ce qui correspond à un poids moléculaire de $\frac{1000}{22} = 455$. Le chiffre théorique étant 466.

Ces données nous permettent de calculer les quantités équimoléculaires nécessaires pour préparer le sel de Brucine.

A 20 gr. de phtalate acide de Styralol (PM.=270) correspondent 34 gr. de Brucine (PM.=460). Ces quantités sont dissoutes dans de l'alcool à 95°. Le mélange des deux solutions donne du phtalate de Brucine et de Styralyle.

7°) Essais de cristallisation fractionnée.

L'évaporation de la solution alcoolique ne donne qu'un produit visqueux dans lequel on ne distingue, même au microscope polarisant, aucun germe cristallin.

On fait alors d'autres essais avec différents solvants et dans chaque cas, les résidus obtenus après évaporation sont examinés au microscope polarisant; les résultats obtenus sont rapportés ci-dessous.

Essai avec l'acétone	: résidu visqueux sans germe cristallin
Essai avec le benzène	: résidu visqueux sans germe cristallin
Essai avec le chloroforme	: résidu visqueux sans germe cristallin
Essai avec le méthylal	: résidu visqueux sans germe cristallin
Essai avec l'alcool méthylique	: résidu visqueux sans germe cristallin

Le phtalate de Brucine et de Styralyle est insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole, nous essayons alors de le faire cristalliser dans un mélange formé par un solvant et un liquide qui ne le dissout pas.

Nous n'obtenons que des résidus visqueux ne contenant aucun germe cristallin même après examen au microscope polarisant.

Solution alcoolique + Eau	: résidu visqueux sans germe cristallin
Solution acétonique + Eau	: résidu visqueux sans germe cristallin
Solution dans le méthylal + Eau	: résidu visqueux sans germe cristallin
Solution acétonique + Ether de pétrole	: résidu visqueux sans germe cristallin
Solution dans le méthylal + Ether de pétrole	: résidu visqueux sans germe cristallin

Le Phtalate de Brucine et de Styralyle amorphe est alors repris par l'acétone et placé successivement:

- pendant dix heures, dans une glacière à 3°
- pendant trois heures, dans un mélange réfrigérant, formé par addition de neige carbonique à de l'acétone.

Ces opérations n'amenant aucune cristallisation, nos essais sont abandonnés.

Conclusion:

Comme l'ont montré nos essais avec le Borneol et l'Iso-borneol, l'addition de Brucine à la molécule de l'ester ne favorise pas l'apparition des germes; il fallait s'attendre à ce que l'opération devienne particulièrement délicate avec le Styralol dont le phtalate acide de Styralyle cristallise déjà très difficilement.

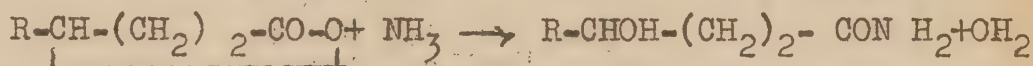
Chapitre IV

PREPARATION D' UN MONO-ACIDE OPTIQUEMENT ACTIF

Pour simplifier les opérations de dédoublement, il serait intéressant de posséder un mono-acide qui se combine à l'alcool asymétrique et qui possède lui-même une activité optique. Le composé ainsi formé serait un simple ester et posséderait une molécule moins lourde que le phthalate d'alooyle et de Brucine. Sa cristallisation devrait se heurter à de moins nombreuses difficultés que celle des esters phthaliques qui donnent facilement des polymères amorphes.

L'acide tartramique $\text{NH}_2\text{-CO-CHOH-CHOH-CO-OH}$ obtenu par blocage à l'état d'amide d'une des fonctions acides de l'acide tartrique officinal dextrogyre répond tout à fait à ces conditions. Il appartient à la série des amides-alcools qui se préparent par des réactions comparables à celles engendrant les amides simples. Rappelons les deux procédés les plus classiques.

1- action de l'ammoniac sur un ester de l'acide alcool ou sur une lactone $\text{R-CHOH-COO-C}_2\text{H}_5 + \text{NH}_3 \rightarrow \text{R-CHOH-CON-H}_2 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$



2- hydratation partielle d'un nitrile alcoolique.



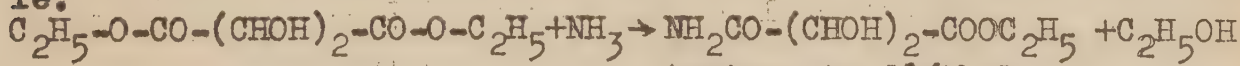
Dans la préparation de l'acide tartramique, une seule des deux fonctions acides de l'acide tartrique doit être transformée en amide; nous avons suivi la méthode proposée par R.A. Weerman (64) qui traite par l'ammoniac le tartrate diéthylique.

I. Principe de la Préparation

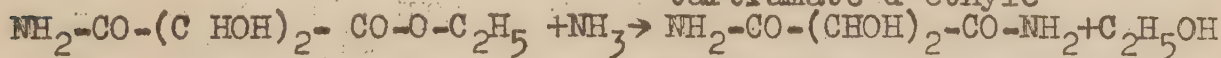
1^{re}) Estérification de l'acide tartrique par l'alcool éthylique.
 $\text{HOOC-CHOH-CHOH-COOH} + 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{-O-OC-CHOH-CHOH-COOC}_2\text{H}_5 + 2\text{OH}_2$

2^{de}) Traitement du diester par une solution alcoolique d'ammoniaque.

Il se fait un mélange de tartramide et de tartramate d'éthyle.



tartramate d'éthyle

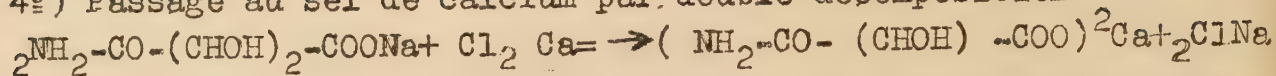


tartramide

3^{de}) Saponification par la soude qui transforme l'ester en sel de sodium.

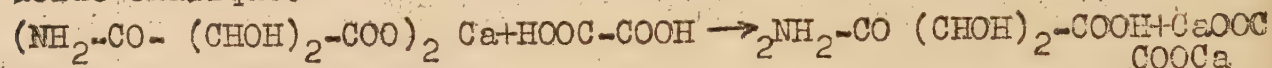


4°) Passage au sel de calcium par double décomposition



Le tartrate de calcium est séparé par cristallisation et analysé.

5°) Déplacement de l'acide tartrique à l'aide d'une solution d'acide oxalique.



L'oxalate de calcium insoluble est éliminé et la solution concentrée abandonne des cristaux d'acide tartrique dont on examine le pouvoir rotatoire.

6°) Purification de l'acide tartrique.

Ces opérations ne soulèvent pas de difficultés théoriques, mais elles ont l'inconvénient d'exiger de très longues manipulations et la mise en oeuvre de nombreux réactifs, ce qui fait prévoir un rendement médiocre.

II Technique

1°) Préparation du tartrate diéthylique.

250 gr. d'acide tartrique (PM=150) sont mélangés à 420 gr. d'alcool éthylique absolu fraîchement distillé. On chauffe dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux pendant 7 heures à 115° au bain d'huile. L'alcool qui n'a pas réagi est alors distillé goutte à goutte par élévation de la température du bain jusqu'à 240° environ. On recueille ainsi près de 450 cm³ d'alcool aqueux. On ajoute alors 85 gr. d'alcool éthylique absolu et on chauffe de nouveau 7 heures à 150-160° avec un réfrigérant à reflux au bain d'huile. L'excès d'alcool est éliminé comme précédemment par distillation en chauffant jusqu'à 220°. On élimine ainsi 80 cm³ environ d'alcool aqueux. Le produit visqueux restant est rectifié sous un vide de 22 millimètres à 160°; on obtient plusieurs fractions d'indices $n_D = 1,3830, 1,4255, 1,4425, 1,4420, 1,4445$. On réunit les quatre dernières, soit en tout 120 cm³ de tartrate diéthylique pesant environ 140 gr.

2°) Traitement par l'alcool ammoniacal.

Après avoir traversé deux flacons laveurs à eau distillée, un courant de gaz ammoniac vient barbotter pendant une heure dans de l'alcool absolu fraîchement distillé, placé dans un flacon maintenu à 0° par de la glace fondante. Lorsque l'absorption devient insignifiante, au bout d'une heure environ, on recueille 300 cm³ d'alcool ammoniacal anhydre (presque saturé en NH₃).

On introduit dans un flacon à large col, bouché à l'éméri, 120 cm³ d'ester et 290 cm³ d'alcool ammoniacal, le mélange est agité et abandonné pendant trois jours à zéro degré.

Il se dépose alors au fond du récipient un produit blanc-jaunâtre qu'on détache et essore sur un buchner. Le résidu lavé 3 fois avec 40 cm³ d'éther sulfurique et séché à l'air pèse 98 gr. Il est constitué par un mélange de tartramide (PM=148) et de tartramate d'éthyle (PM=177).

3^e) Saponification par la soude pour obtenir du tartramate de sodium.

Le produit précédent (98 gr.) est dissous dans 800 cm³ d'eau distillée et saponifiée par chauffage pendant 30 minutes au bain-marie à 100° en présence de 65 cm³ de lessive de soude. Cette quantité d'alcali a été déterminée en assimilant le mélange de tartramide de (PM=148) et de tartramate d'éthyle (PM=177) à un corps chimique pur de PM=148 possédant une fonction ester. Ce procédé évite une pénible analyse et nous donne un volume de solution normale basique égal à $\frac{98 \times 1000}{148} = 650$ cm³ soit 65 cm³ de lessive 10 fois normale, et certainement suffisant pour la saponification. Le tartramate d'éthyle est ainsi transformé en tartramate de sodium.

4^e) Passage au tartramate de calcium.

Pour déplacer le sodium correspondant à 650 cm³ de solution de soude normale sachant qu'un ion calcium déplace deux ions sodium on doit ajouter une quantité de Cl₂ Ca.

60H₂ (PM=219) égale à $\frac{650 \times 219}{1000 \times 2}$ soit environ 70 gr. Il est

préférable d'avoir un large excès de chlorure de calcium. Nous dissolvons un excès de chlorure de calcium (100 gr) dans une petite quantité d'eau distillée et l'ajoutons à la solution sodique. Il se fait un premier précipité floconneux de chaux qui est éliminé par filtration. La solution limpide est concentrée au tiers environ et abandonne au bout de deux jours un premier dépôt (I) 72 gr. qui est analysé. Les eaux mères restantes concentrées de nouveau abandonnent un deuxième dépôt (II) de 20 gr. environ qui est aussi examiné.

1- Examen du premier dépôt I (72 gr.)

a- Pouvoir rotatoire.

2 gr. dissous dans 25 cm³ d'eau distillée et examinée sous 2 dm. donne $\alpha_D = +6^\circ,36$, soit $6^\circ 60' (\alpha_D) = \frac{6,60 \times 25}{2 \times 2} = +41^\circ,75$ soit $41^\circ 45'$.

b- Analyse à l'état d'oxalate de calcium.

On dissout 1 gr. de tartramate de calcium rigoureusement pesé dans 100 cm³ d'eau distillée et on ajoute jusqu'à absence de précipité une solution à 5 p. 100 d'oxalate d'ammoniac contenant 5 p. 100 de chlorure d'ammonium. On recueille le précipité d'oxalate de calcium sur un filtre taré, en porcelaine poreuse. On sèche. L'oxalate de calcium obtenu pèse 0 gr.35.

c) Analyse à l'état de sulfate de calcium.

0 gr.50 de tartramate sont calcinés dans une capsule tarée; le produit se boursouffle, et brunit; on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique pur jusqu'à cendres blanches et on chauffe à nouveau. Le sulfate de calcium formé pèse 0 gr.19.

d) Comparaison de ces résultats:

Poids moléculaire du sulfate de Calcium = 136
 Poids moléculaire de l'Oxalate de Calcium = 128
 Poids atomique du Calcium ----- = 40

D'après le 1^{er} dosage, 1 gr. correspond à $\frac{0,35 \times 40}{128} = 0,11$ gr de calcium.

D'après le 2^{ème} - 0,50 - à $\frac{0,19 \times 40}{136} = 0,055$ gr de calcium,

chiffres correspondant au même pourcentage de calcium 11p100

e) Poids moléculaire du tartramate:

Le poids moléculaire de ce composé se déduit d'une de ces deux analyses. Nous avons par exemple:



Poids moléculaire x 136

Prise d'essais 0 gr.50 0,19

d'ou $x = \frac{136 \times 50}{0,19} = 358$ - Le chiffre théorique serait de 336.

2- Examen du deuxième dépôt II (20gr.)

a) Pouvoir rotatoire.

0 gr.80 sont dissous dans 35 cm³ et donnent $\alpha_D = +0^{\circ}20'$, soit $0^{\circ}33'$ en tube de 2 dm. d'où $[\alpha_D] = \frac{0,33 \times 35}{0,8 \times 2} = +7^{\circ}20'$ soit $+7^{\circ}12'$

1 gr. est dissous dans 25cm³ et donne $\alpha_D = +0^{\circ}36'$ soit $0^{\circ}60'$ en tube de 2 dm.

d'où $[\alpha_D] = \frac{0,60 \times 25}{2 \times 1} = 7^{\circ}50'$, soit $+7^{\circ}30'$

b) Dosage de l'ion chlore.

Ce produit étant insuffisamment actif sur la lumière polarisée doit être accompagné de chlorures; nous les y caractérisons en effet par le nitrate d'argent et les dosons par la méthode du sulfate mercurique en présence du nitroprussiate. (Denigès).

0gr.228 sont dissous dans l'eau distillée et additionnée de 1 cm³ de nitro prussiate à 10 p.100. On ajoute jusqu'à louche persistant une solution titrée de sulfate mercurique dont 1 cm³ correspond à 7,8 milligramme d'ion chlore-gramme. On doit verser 13 cm³.

La quantité d'ion-chlore contenue dans ce produit correspond donc à $\frac{7,8 \times 13}{228} = 44 \text{ p.100 environ.}$

Si l'on tient compte de l'élément métallique qui est combiné à l'ion-chlore, on voit que ce second dépôt est très pauvre en acide tartramique, et cette faible teneur explique la différence de pouvoir rotatoire ($7^{\circ}30'$ au lieu de $41^{\circ}15'$).

5°) Extraction de l'acide tartramique.

70 gr. du premier dépôt de tartramate de calcium (PM=338) sont dissous dans un litre et demi d'eau distillée chaude. Pour précipiter tout le calcium il faudra un poids d'acide oxalique à deux molécules d'eau (PM=126) égal à $\frac{70 \times 126}{338} = 25 \text{ gr.}$ Cette quantité est dissoute dans un peu d'eau

et ajoutée à la solution de tartramate. Après un repos de deux heures, on vérifie l'absence de trouble par l'acide oxalique et on essore le précipité sur un buchner. La solution aqueuse est concentrée par distillation sous vide de façon à éviter tout chauffage. On obtient un premier dépôt (I) de 28 gr. de cristaux d'acide tartramique. En concentrant à nouveau la solution, nous recueillons un deuxième dépôt (II) de 12 gr.

1- Examen du premier dépôt (I) de 28 gr.

a- Température de fusion mesurée au bloc Tf= 163°

b- Pouvoir rotatoire:

0 gr.57 sont dissous dans 10 cm³ d'eau et examinés en tube de 1 dm. on a une déviation $\alpha_D = 3^{\circ}16'$ soit $3^{\circ},25$ d'où $[\alpha_D] = \frac{3,25 \times 10}{1 \times 0,57} = 58^{\circ}$

Les constantes trouvées se rapprochent de celles données par R.A. Weerman pour l'acide tartramique Tf= 171° $[\alpha_D] = +63^{\circ},7$. Nous essayerons de les améliorer en purifiant le produit par dissolution et cristallisation dans l'eau distillée.

2- Examen du deuxième dépôt (II) de 12 gr.

a- Température de fusion mesurée au bloc: Tf= 194°

b- Pouvoir rotatoire.

0gr.40 sont dissous dans 10cm³ d'eau distillée et examinés en tube de 1 dm; on obtient une déviation $\alpha_D = +1^{\circ}50'$ soit $1^{\circ},83$ d'où $[\alpha_D] = \frac{1,83 \times 10}{1 \times 0,40} = +45^{\circ}$

Ce produit est manifestement très impur et doit être abandonné.

6°) Purification de l'acide tartramique.

Le premier dépôt de 28 gr. de Tf= 163° se dissout facilement dans de l'eau distillée, et la solution abandonne au bout de trois jours 14 grammes de cristaux.

Examen du dernier dépôt obtenu (14 gr.)

- a- Température de fusion au bloc Tf= 166°
- b- Pouvoir rotatoire.

0gr.90 sont dissous dans 10 cm³ d'eau distillée et examinés en tube de 1 dm. on obtient une déviation $\alpha_n = 5^\circ 30$ soit $5^\circ,50$, d'où $[\alpha_n] = \frac{5^\circ 50 \times 10}{1 \times 0,90} = 64^\circ$

L'opération a amélioré la pureté du produit mais il faudrait continuer les opérations pour arriver aux constantes données par R.A. Weerman (64): Tf= 171 =63°,7

Conclusion:

Notre procédé nous a bien conduits à l'acide tartramique, mais de pureté insuffisante. Il était manifestement possible de le purifier, à condition toutefois d'opérer sur de grandes quantités.

Comme nous avons besoin d'un produit bien pur comme matière première de départ pour des essais de fractionnement qui devaient porter chaque fois sur plusieurs dizaines de grammes au moins, nous avons dû renoncer à nous engager dans cette voie.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE OLFACTIVE DES ISOMERES OPTIQUES

Chapitre I

ETUDE OLFACTIVE DE L' ISOBORNEOL RACEMIQUE

L' isoborneol possède d'intéressantes propriétés olfactives. La première odeur qu'il dégage rappelle le celluloid, mais celle-ci ne tarde pas à disparaître tandis que se développe une seconde odeur évoquant le moisi. Ce phénomène est particulièrement net dans une pièce où ce composé a été manipulé pendant un certain temps. Le sujet qui y pénètre perçoit d'abord une assez agréable odeur de celluloid, puis il découvre une forte et repoussante odeur de moisi; l'odeur de celluloid semble alors avoir totalement disparu. Nous avons cherché à préciser le seuil des concentrations correspondant à chacune de ces sensations; puis, avec les antipodes issus du dédoublement du racémique, nous essayerons de voir si l'une des deux odeurs n'appartient pas plus spécialement à l'un des deux isomères. Supposons, en effet, que des mesures analogues à celles qui ont été effectuées avec le méthylhexylcarbinol fournissent pour l'odeur de celluloid un rapport d'activité A. il n'est pas certain que les mêmes essais, faits sur des concentrations plus élevées pour mettre en évidence l'odeur de moisi, conduisent à un rapport d'activité B. identique à A. On peut espérer que les deux odeurs correspondent à des éléments sensoriels différents et, dans ce cas, on s'attend à des rapports différents A et B d'où résulterait nécessairement la prédominance de l'odeur de celluloid pour un des antipodes et de moisi pour l'autre. La différence d'intensité aurait pour conséquence une différence apparente dans la qualité de l'odeur. De la même manière, on pourrait concevoir que l'isomère droit d'un alcoolide agisse surtout sur un élément nerveux et son antipode sur un autre.

Nous allons étudier la première odeur (celluloid) sur des solutions très diluées à 1 p.100, 1 p.1000, 1 p. 10.000 et sur un témoin sans isoborneol. La seconde odeur (moisi) sera examinée sur des solutions plus concentrées: 3 p. 100, 2 p. 100, 1 p. 100, 0,5 p.100 et sur un témoin sans isoborneol. Les mesures sont établies par la méthode statistique des bandes de papier dont nous avons déjà exposé le principe (Cf 2^e Partie, Ch.III). L'opération est conduite de la façon suivante:

1°) Etude de la première odeur (celluloïd)

L'expérimentateur utilise des solutions d'isoborneol dans l'alcool à 95° à 1 p.100, 1 p.1000, 1 p.10.000, et un témoin sans isoborneol dit à 0 p. 100. Trois bandes rectangulaires de papier Chardin recouvrent chacune une goutte de chaque dilution et sont affectées d'une lettre de l'alphabet. L'observateur obtient ainsi 12 bandes portant les 12 premières lettres de A à L. Il les range alors dans un ordre quelconque et les fait défiler successivement sous ses narines. Il note alors sur une page de cahier et en face de chaque lettre la réponse positive ou négative de son odorat. L'opération est recommencée plusieurs fois pour totaliser environ quatre-vingt essais. Les résultats obtenus en faisant la somme des réponses positives pour les différentes lettres correspondant à la même concentration donnent des pourcentages qui traduisent le pouvoir olfactif.

Lettres portées sur les bandes de papier Chardin	Concentration de la solution en Isoborneol	Logarithme de la Concentra- tion	Nombre de répon- ses positives pour 80 essais	pourcenta- ge de ré- ponse po- sitives
D H J	0 p. 100	-	16	20 p. 100
E B L	1 p.10.000	4	38	47 p. 100
A C I	1 p. 1.000	3	44	55 p. 100
F C K	1 p. 100	2	74	92 p. 100

Ces résultats sont portés sur un graphique.

2°) Etude de la deuxième odeur (moisi)

pour des concentrations plus élevées, l'odeur dominante est celle de moisi. Des solutions à 3 p.100, 2 p.100, 1 p.100, 0.5 p. 100 et aussi 0 p.100 (témoin) sont réparties comme précédemment sur des rectangles de papier Chardin, portant des lettres de l'alphabet. L'appréciation de l'odeur de chaque bande permet d'établir un tableau des résultats et une seconde courbe en S. Cet essai doit être fait dans un local ne renfermant pas de flacon d'isoborneol.

Lettres portées sur les bandes de papier Chardin	Concentration de la solution d'Isoborneol	Logarithme de la Concentra- tion	Nombre de répon- ses positives pour 80 essais	Pourcenta- ge de ré- ponses po- sitives.
A E J	0 p. 100	-	15	18 p.100
D G L	0,5 p. 100	3,69	28	35 p.100
B F O	1 p. 100	2	37	46 p.100
H K N	2 p. 100	2,30	68	85 p.100
C I M	3 p. 100	2,47	77	96 p.100

Ces résultats sont portés sur un graphique.

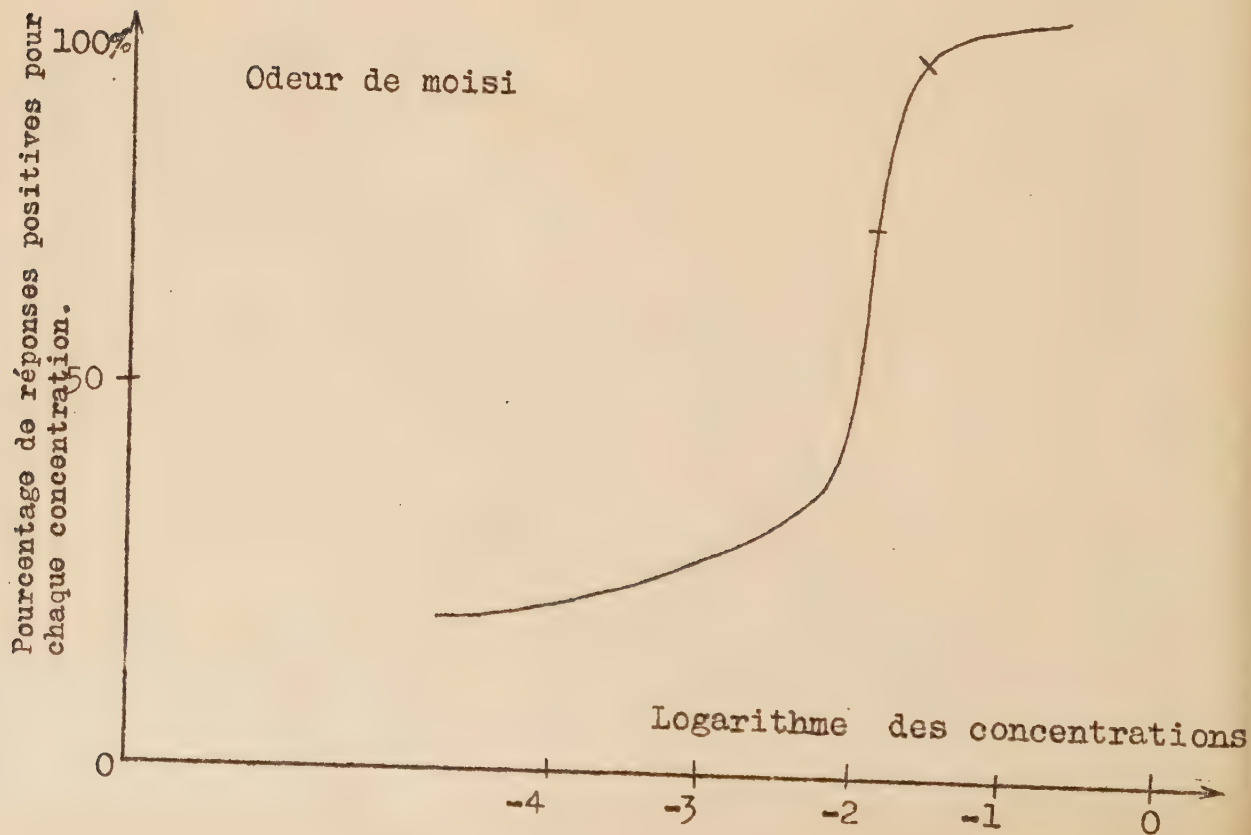
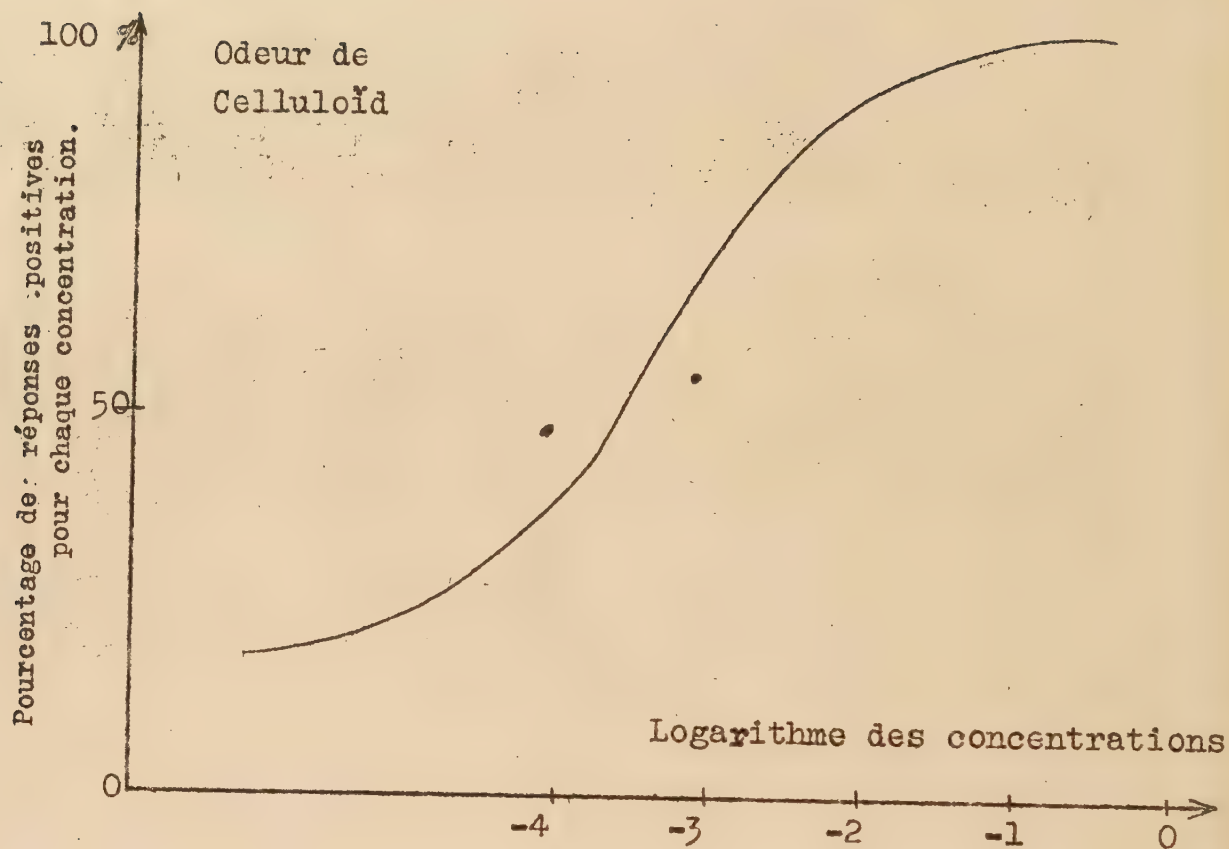
3°) Evaluation de la sensibilité de chaque odeur.

La sensibilité à chaque odeur est représentée par la concentration qui donne 50 réponses positives sur 100 essais. Cette valeur critique est de l'ordre de 0,15 p.1000 pour l'odeur de celluloid et de 11 p. 1000 pour l'odeur de moisi (cf. courbes plus loin).

Conclusion.

Ces résultats expliquent l'impression de l'observateur en présence d'isoborneol. La première sensation correspond à la plus grande dilution dans l'atmosphère et reflète l'odeur perçue au taux le plus bas (celluloid). L'atmosphère s'enrichissant en isobornéol, la muqueuse se sature et s'émousse à cette odeur de celluloid. Quand la concentration est devenue environ 100 fois plus grande, l'odeur de moisi apparaît et subsiste seule.

Les deux odeurs se distinguent aussi par l'allure des courbes. Celle de l'odeur de celluloid a une pente plus faible, ce qui traduit le fait que le seuil est moins brusque pour cette odeur que pour l'odeur de moisi.



Chapitre II

COMPARAISON OLFACTIVE DES ISOBORNEOLS OPTIQUEMENT ACTIFS

La comparaison olfactive des deux isobornéols, droit et gauche, a été faite de la manière suivante.

1^o) Qualité de l'odeur.

Un examen superficiel initial montre que les deux produits ont une odeur camphrée. Si on les sent à faible dose, après un long temps de repos de la muqueuse olfactive, chacun d'eux présente initialement l'odeur caractéristique du celluloïd. Très vite cette odeur cesse d'être perçue, pour faire place à une odeur camphrée mêlée d'une odeur terreuse moisie, fade et douçâtre, surtout manifeste si le produit est en assez grande quantité.

Pour tous les observateurs, le gauche est plus odorant que le droit. Pour comparer les deux qualités d'odeurs, on a préparé des solutions alcooliques de titre variable; la solution d'isobornéol gauche étant 2 ou 4 fois moins concentrée que la solution d'isobornéol droit.

Les résultats obtenus avec divers experts ont été les suivants:
L'essai a été fait chaque fois en déposant 1 goutte de solution alcoolique sur une mouillette de papier et en comparant les odeurs aussitôt après évaporation de l'alcool.

Observateurs	d	l
Fab...	plus fin, plus celluloïd	plus moisi, odeur de cave
Guer ...	plus celluloïd	plus moisi
Teis ...	plus camphré	plus moisi, terreux
P.F.	celluloïd	odeur typique isobornéol
F.A.	titre sur le romarin	odeur camphrée banale
M.G.	plus fin, plus celluloïd	plus douçâtre, moisi
S.G.	plus fin	plus moisi.
En moyenne	odeur camphrée plus fine évoquant le celluloïd et l'essence de romarin.	odeur camphrée moisie plus fade et plus douçâtre évoquant la cave et la terre.

Cette comparaison des nuances de l'odeur des deux stéréoisomères est grandement gênée par un phénomène analogue à celui qu'ont signalé W. Doll et K. Bournot à propos des menthols: l'isoborneol levogyre a une odeur beaucoup plus intense que le dextrogyre en solution très concentrée, tandis que la différence d'intensité est moins grande pour les solutions diluées.

Ce phénomène semble intervenir pour chacune des nuances d'odeurs indépendantes (celluloïd, camphre, bouchon de liège humide moisi, odeur fade moisie) ce qui gêne grandement les comparaisons. Il est néanmoins certain que, pour tous ces observateurs, l'odeur d'ensemble du droit est différente de l'odeur du gauche, abstraction faite des intensités.

2°) Intensité de l'odeur.

L'expérimentateur prépare pour chaque isomère des solutions dans l'alcool à 90° de titre décroissant. Les premières d_1 et l_1 contiennent 6,66 gr. pour 100 cm³ et les suivantes d_n , l_n sont obtenues par dédoublement successif jusqu'à la dixième.

On a ainsi les concentrations (1) $6,66 \times 10^{-2}$, - (2) $3,3 \times 10^{-2}$, -

(3) $1,8 \times 10^{-2}$ (4) $0,9 \times 10^{-2}$, - (5) $4,5 \times 10^{-3}$, (6) $2,25 \times 10^{-3}$ -

(7) $1,12 \times 10^{-3}$, - (8) $0,56 \times 10^{-3}$, (9) $2,8 \times 10^{-4}$, - (10) $1,4 \times 10^{-4}$, (11)

$0,7 \times 10^{-4}$,.

a) Etude de la première odeur (celluloïd+camphre)

L'observateur fait 7 essais comportant chacun dix flairages de mouillettes ayant reçu chacune une goutte d'une des solutions d_{10} d_9 d_8 ou l_{10} l_9 l_8 . Le tableau suivant indique le nombre de réponses positives obtenues et le pourcentage pour chaque concentration.

Solu- tions	Concen- tration	Log. de la con- centrat.	réponses positives sur les 7 essais de 10							Nom- bre total des répon- ses	pour- centa- ge de répon- ses p siti
d_8	0,56p.1000	4,74	8,5	2,5	10	2,5	5	4	7	39,5	56
d_9	0,28p.1000	4,44	1,5	0	1	2	2,5	1,5	1,5	10	14
d_{10}	0,14p.1000	4,14	2,5	0	0	0,5	0,5	0	0,5	4	6
l_8	0,56p.1000	4,74	9,5	10	8	7,5	7,5	8	9,5	60	86
l_9	0,28p.1000	4,44	5	7,5	3,5	3,5	6	7	7	39,5	56
l_{10}	0,14p.100	4,14	3	4,5	1	0	4,5	3,5	2	12,5	13

Les logarithmes des concentrations qui correspondent à 50 p. 100 de réponses positives sont respectivement :

pour le dextrogyre 4,70, soit une concentration d (50p.100)=
0,50 p.1000
pour le levogyre 4,40, soit une concentration l (50p.100)=
0,25 p.1000

Le rapport d'activité de ces concentrations donnant 50 p 100 de réponses positives aux essais olfactifs est donc $\frac{0,50}{0,25} = 2$ en faveur du levogyre.

b) Etude de la deuxième odeur (moisie camphrée)

Le sujet sature partiellement sa muqueuse en flairant à plusieurs reprises les solutions les plus concentrées d₁ et l₁ d'isoborneol. Il répète alors l'observation précédente, mais en utilisant les concentration d₅ d₆ d₇ et l₅ l₆ l₇, car sa sensibilité a baissé. L'odeur perçue n'est plus celle du celluloid, mais une odeur moisie, terreuse et camphrée. L'expérimentateur a fait ici 6 séries de 10 essais.

Solu- tion :	Concentration :	Log.de la conc cent. :	réponses positives sur les 6 essais de 10	:Nombre: total : de rép:positi	pource de rép
d ₅	: 4,5 p.1000	: 3,65	: 3,5 : 7 : 4 : 4,5 : 9 : 9,5	: 37,5	: 62,5
d ₆	: 2,25 p.1000	: 3,34	: 2 : 2 : 3 : 4,5 : 3 : 4	: 18,5	: 30,8
d ₇	: 1,12 p.1000	: 3,04	: 2,5 : 0,5 : 3 : 1,5 : 0,5 : 1,5	: 9	: 15
l ₅	: 4,5 p.1000	: 3,65	: 9,5 : 5 : 7 : 10 : 7,5 : 8	: 47	: 81
l ₆	: 2,25 p.1000	: 3,34	: 4,5 : 1,5 : 7 : 3 : 2,5 : 7,5	: 26	: 43
l ₇	: 1,12 p.1000	: 3,04	: 3,5 : 0 : 3 : 1 : 2,5 : 4,5	: 14,5	: 24

Les logarithmes des concentrations qui correspondent à 50 p. 1000 de réponses positives sont respectivement :

pour le dextrogyre 3,49, soit une concentration d (50 p 100) = 3,1 pour 1000

pour le levogyre 3,40, soit une concentration l (50 p 100) = 2,5 pour 1000

Le rapport d'activité de ces concentrations donnant 50 p 100 de réponses positives aux essais olfactifs pour cette odeur est $\frac{3,1}{2,5} = 1,25$ en faveur du levogyre.

Mais en réalité, l'odeur perçue dans chaque essai varie d'un essai à l'autre, et l'odeur dominante est tantôt camphrée, tantôt moisie. Un seul groupe d'essai que nous rapportons ci-dessous a donné une odeur complètement exempte de la nuance (camphre-celluloid), et l'odeur dominante rappelait alors le bouchon de liège macéré dans l'eau, et légèrement moisi.

Solu- tion :	Concentration :	Log. de la concentr. :	réactions posi- tives sur 2 essais de 10 :	rép. totales :	pourcent. de réponses.
d ₅	: 4,5 p 1000	: 3,65	: 9 : 9,5	: 18,5	: 92
d ₆	: 2,25 p 1000	: 3,34	: 3 : 4	: 7	: 35
d ₇	: 1,12 p 1000	: 3,04	: 0,5 : 1,5	: 2	: 10
l ₅	: 4,5 p 1000	: 3,65	: 7,5 : 8	: 15,5	: 77,5
l ₆	: 2,25 p 1000	: 3,34	: 2,5 : 7,5	: 10	: 50
l ₇	: 1,12 p 1000	: 3,04	: 2,5 : 4,5	: 7	: 35

Les logarithmes des concentrations qui correspondent à 50 p 100 de réponses positives sont respectivement:

- pour le dextrogyre 3,42, soit une concentration de d (50 p 100) = 2,65 p 1000

- pour le levogyre 3,30, soit une concentration de l (50 p 100) = 2 p 1000

Le rapport d'activité de ces concentrations donnait 50 p 100 de réponses positives aux essais olfactifs à cette odeur de bouchon de liège, soit $\frac{2,65}{2} = 1,30$ en faveur du levogyre.

Remarque. Les résultats numériques obtenus pour chacune des trois odeurs ont été obtenus avec un composé dextrogyre qui ne renferme en réalité que 88% d'isomère pur, les rapports d'activités obtenus doivent donc être corrigés d'environ 10% et on dresse ainsi le tableau suivant:

odeur	composé le plus actif	rapport d'acti- vité expérimen- tale	rapport d'acti- vité corrigé.
celluloïd camphre	: levogyre	: 2	: 2,2
Moisi camphré ter- reux.	: levogyre	: 1,25	: 1,4
bouchon mouillé moisi	: levogyre	: 1,30	: 1,4

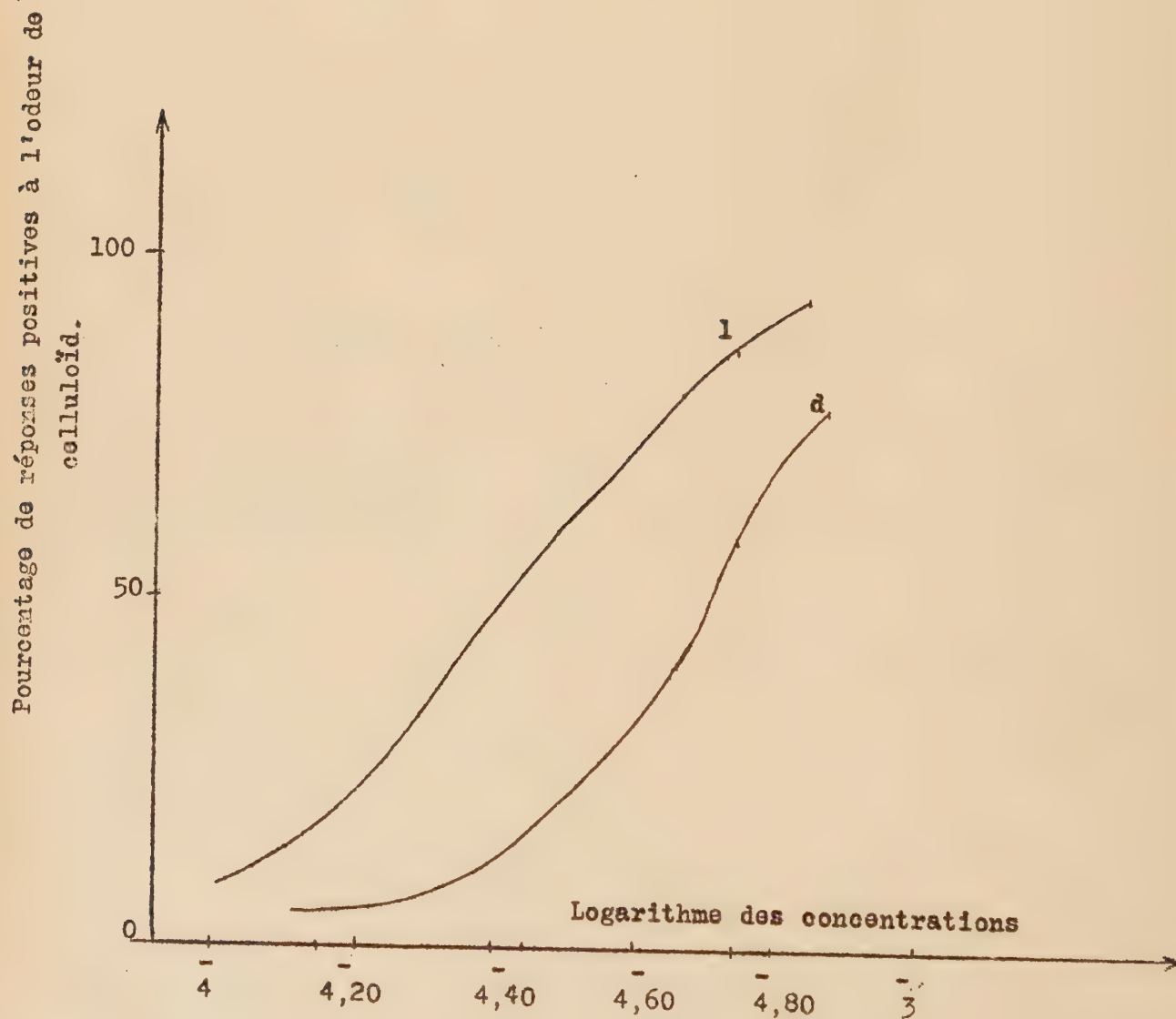
Cette correction suppose que le racémique a une action intermédiaire entre celle du droit et celle du gauche. Or, nous savons qu'il n'en est pas toujours ainsi en physiologie. On aurait pu faire des mesures comparatives levogyre-racémique, et considérer, pour la correction, notre échantillon droit comme un mélange de dextrogyre et de racémique. Mais cette manière de faire conduit à une contradiction, sauf dans le cas (que nous avons supposé) où le racémique se comporte comme un simple mélange de droit et gauche.

Conclusion

Si les valeurs numériques exactes des rapports d'activité lévogyre-dextrogyre restent discutables, il est néanmoins certain qu'on trouve des rapports différents quand on s'adresse à des nuances différentes de l'odeur. Cela explique que l'odeur globale des deux isomères soit nettement différente.

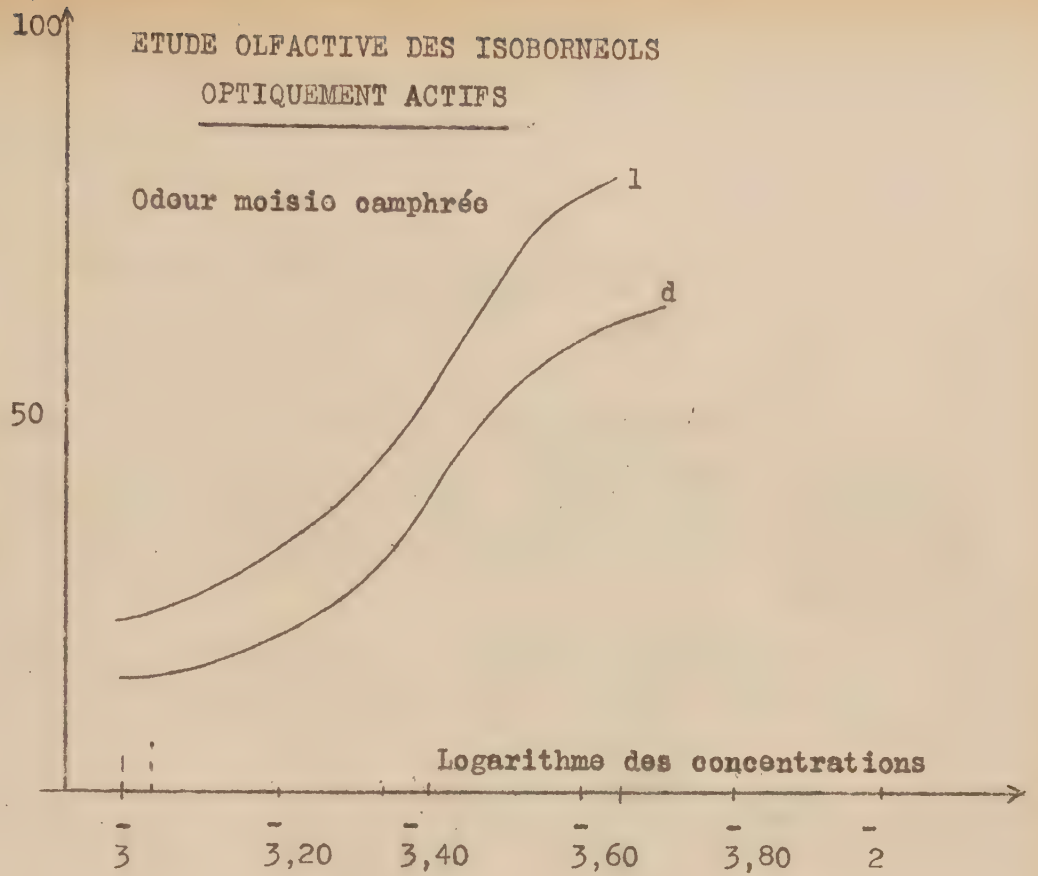
ETUDE OLFACTIVE DES ISOBORNEOLS OPTIQUEMENT ACTIFS

Odeur de (celluloïd-camphre)

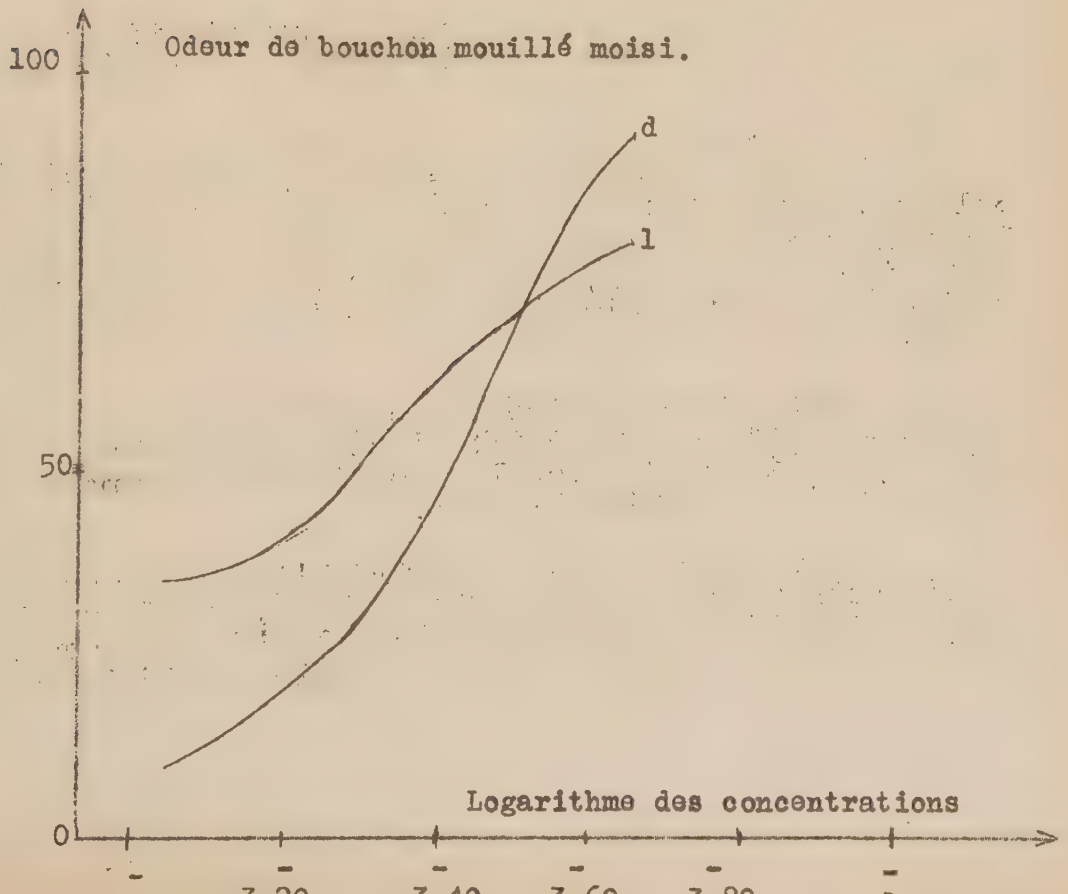


ETUDE OLFACTIVE DES ISOBORNEOLS
OPTIQUEMENT ACTIFS

Pourcentage de réponses positives pour
chaque concentration.



Pourcentage de réponses positives pour
chaque concentration



CONCLUSION

L'ensemble de ce travail peut se résumer ainsi:

1^{re}) Les différences d'activité physiologique des isomères optiques ont été mises en évidence dans le domaine de la gustation, de la pharmacodynamie, et de l'olfaction par de nombreux auteurs, et nous avons rapporté les travaux les plus intéressants.

2^{re}) Nous avons dédoublé l'Isobornéol racémique par la méthode des phtalates et avons comparé les propriétés olfactives des isomères obtenus. Les résultats suivants peuvent être retenus :

a) l'Isobornéol racémique présentait des odeurs différentes suivant la concentration à laquelle il était examiné. Cette caractéristique se retrouve avec les isomères droit et gauche.

b) La concentration donnant 50 p 100 de réponses positives diffère suivant l'isomère et l'odeur envisagés.

c) Les rapports d'activité du droit ou gauche ne sont pas les mêmes pour chaque odeur; le levogyre est toujours le plus actif.

d) Cet ensemble de données quantitatives explique et justifie les différences qualitatives constatées par les observateurs.

3^{re}) On a tenté également les dédoublements de Borneol [α] = - 20^{re}) et du Styralol inactif qui ont été gênés par les difficultés de cristallisation des phtalates d'alcoyle et d'alcaloïde, lesquels ont une grosse tendance à la formation de produits visqueux incristallables. Aussi n'avons-nous pas pu isoler les stéréoisomères en vue d'utiles comparaisons olfactives de ces composés.

4^{re}) Nous avons précisé les conditions de préparation d'un monoacide optiquement actif: l'acide tartramique. Ce composé peut se combiner aux alcools racémiques et pourrait faciliter les opérations de dédoublement.

Cette étude nous a montré l'importance et la justesse de l'hypothèse que Pasteur fit en 1886, et il semble que, seules des difficultés techniques empêchent d'en mesurer davantage toute la portée, notamment dans le domaine de l'olfaction.

LISTE ALPHABETIQUE des AUTEURS

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| E. ABDERHALBEN 24 | W. KUHN 5-6 |
| R. ADAM 3 | A. B. LAL 51 |
| E. ANANENKO 34 | A. M. LANDE 31 |
| E. ANTON 49 | R. LARDE 38 |
| Y. ASAHINA 57 | L. LAUNOY 22-33 |
| R. BABIN 53 | M. M. LEE 26 |
| I. BARDYCHEV 61 | J. E. LIBERMAN 36 |
| S. BECKMANN 58 | M. LIPP 60 |
| BILTZ 59 | W. O. LITTLEBURY 54 |
| K. BOURNOT 15 | F. P. LUDUENA 34 |
| BODE 62 | M. I. LUDWIG 44 |
| J. von BRAUN 48-49-50 | D. I. MACHT 41 |
| K.K. CHEN 26 | R. MARQUART 30 |
| A. COTTON 4 | J. MARTINET 14 |
| J. COURTOIS 7 | D. MARSH 34 |
| A.R. CUSHNY 17-18-19-20-23 | I. H. MARSHALL 21 |
| M.E. DAVIS 41 | A. MAYOR 40 |
| R. DELABY 55 | R. MENGUY 22 |
| M. DELEPINE I | F. MÜLLER 24 |
| V. DEMOLE 43 | L. C. MILLER 34 |
| W. DOLL 15 | N. H. NATHANSON 28 |
| N.E. EDDY 36 | Y. R. NAVES 52 |
| P. FLEURY 7 | M. NEMILOW 61 |
| K. FROMHERZ 29 | P. NICOLLE 32 |
| A. GAUTIER 16 | W. F. von OETTINGEN 21 |
| W.E. GROVE 39 | L. PASTEUR 8 |
| M. GUILLOT 53 | R. H. PICKARD 54-63 |
| A. HALLER 12 | A. PIUTI 9 |
| J. HAMALAINEN 37 | C. W. PORTER 2 |
| PhL. HARRIS 44 | H. G. RULE 13 |
| R. HAZARD 38 | C. C. SCOTT 26 |
| C.H. HENDERSON 13 | O. K. SEPPELIN 31 |
| D.A. HERRING 35 | O. H. SIEGMUND 34 |
| A. HEYNINX 45 | B. K. SINGH 51 |
| J.O. HOPPE 31 | H. SOBOTKA 42 |
| M. HOLZMAN 42 | E. E. SWANSON 26 |
| L. HOUBEN 10 | M. L. TAINTER 27 |
| H.K. IHRING 2 | W. TEUFFERT 50 |
| A.W. INGERSOLL 3-11 | M. TIFFENEAU 25 |
| M. ISHIDATE 57 | F. TIEMANN 47 |
| J. KAHN 42 | C. F. TOUCHBERRY 36 |
| W. KAISER 48 | G. VAVON 56 |
| J. KENYON 63 | R. A. WEERMAN 64 |
| E. KNOFF 6 | H. ZWARDEMAKER 46 |
| R. KOCH 36 | |
| G. KOMPPA 58 | |
| W.N. KRESSTINSKI 61 | |

B I B L I O G R A P H I E

1. M. DELEPINE C.R. t 172- p.1049 - 1921
2. C.W. PORTER et H.K. IHRING J. Amer.Chem.Soc.t 45 p.1990-1923
3. A.W. INGERSOLL et R. ADAM J. Amer.Chem.Soc.t 44 p.2930-1922
4. A. COTTON C.R. t 189 p.1211 - 1929
5. W. KUHN et E. BRAUN Naturwissenschaft t 17 p.277 -1929
6. W. KUHN et E. KNOPE Naturwissenschaft t 18 p.183 -1930
7. P. FLEURY et J.COURTOIS Les Diastases A. Colin ed. 1948
8. L. PASTEUR Ann. Chim. phys. t.28 p.99 - 1850
9. A. PIUTI C.R. t. 104 p. 134 - 1886
10. J. HOUBEN Method. Organ. Chem. 3^e éd. Leipsig 1925-1930
11. A.W. INGERSOLL J. AMER Chem. Soc. t 47 p. 1168-1925
12. A. HALLER C.R. t 108 p. 456 - 1889
13. C.H. HENDERSON et H.G. RULE J. Amer Chem.Soc.t 2p.1568-1939
14. J. MARTINET of. Traité Chim.Org.Crignard t 2 p.626 Masson ed.
15. W. DOLL et K. BOURNOT Die Pharmazie t 4 p.224 - 1949
16. A. GAUTIER Rev. Scientif. Bas. 3 p.121 - 1943.
17. A.R. CUSHNY Biolog. relat. optic. isom.Subst.Baltimore 1926
18. A.R. CUSHNY J. Pharm.Exp.Therap. t 17 p.41 - 1921.
19. A.R. CUSHNY J. Physiol. t 30 p. 176 - 1904
20. A.R. CUSHNY J. Pharm. Exp. Therap. t 15 p. 105-1920
21. W.F. Von OETTINGEN et I.H. MARSHALL, J.Pharm.Exp.Therap.t 50
p.21-1934
22. L. LAUNOY et R. MENGUY C.R. Soc.Bio.t 87 p.1066- 1922
23. A.R. CUSHNY Journ.Physiol. t 38 p. 259 -1909
24. E.ABDERHALDEN et F. MÜLLER Ztschr.f. physiol.Chem.t 58 p.
185 1908-1909
25. M. TIFFENEAU CR t 161 p.35 - 1915
26. E.E. SWANSON C.C. SCOOT M.M.LEE et K.K.CHEN J.Pharm.Exp.
Therap. t 79 p. 329-1943
27. M.L. TAINTER J.Pharm.Exp. Therap. t 40 p.43 - 1930
28. M.H. NATHANSON Proc.Soc.Exp.Bio.Med. t 30 p.1398 1932-1933
29. K. FROMHERZ Deut.Med.Woch. t 49 p.814 - 1923
30. R. MARQUARDT et R. KOCH Arch. fur. Exp. Therap t 95 p.201
31. J.O. HOPPE O.K. SEPPELIN et A.M.LANDS J.Pharm.Exp.Therap.
t 95 p.502 - 1949
32. L. LAUNOY et P. NICOLLE C.R. Soc.Rio. t 100 p. 334 - 1929
33. L. LAUNOY Pharmacodynamie Baillière et fils éd. Paris 1935
p. 215
34. F.P. LUDUENA E. ANANENKO
O.H. SIEGMUNG et L.C.MILLER J.Pharm.Exp.Therap t 95 p.155-
1949
35. D.F. MARSH et D.A. HERRING J.Pharm.Exp.Therap.t 97 p.69-1949
36. N.E. EDDY E.F. TOUCHBERRY J.E.LIEBERMANN J.Pharm.Exp.Therap.
t 98 p.121-1950
37. J. HAMALAINEN Skand. Arch. fur Physiol. t 21 p.64 - 1909
38. R. LARDE et R.HAZARD J.Pharm.Chim. t 24. p.149 - 1936

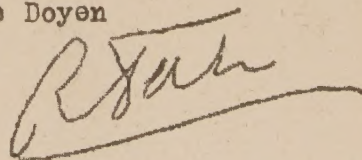
39. W.E. CROVE J. Pharm. Exp. Therap. t 1 p.445 - 1909-1910
40. A. MATYOR Ber.Dtsch Chem. Ges. t 37 p.1234 - 1904
41. D.I. MACHT et M.E. DAVIS J.Pharm.Exp.Therap. t.50 p.93-1934
42. H. SOBOTKA M. HOLZMAN et J.KAHN J.Amer.Chem.Soc. t 45 p.4697
43. V. DEMOLE Biochem. J. t 28 p.770 - 1934.
44. Ph. L. HARRIS et M.I. LUDWIG J. Bio.Chem. t 179 p 1111-1949
45. A. HEYNINX Essai d'olfactique physiologique Thèse Bruxelles
1919
46. H. ZWARDEMAKER L'odorat Douin ed. Paris 1925
47. F. TIEMANN of Ind.Chim. des parfums- H.Tatu- Baillièrre et
Fils éd.1932 p.69
48. J. Von BRAUN et W.KAISER Ber.Dtsch.Chem.Ges.56B- 2268-1928
49. J. Von BRAUN et E.ANTON Ber.Dtsch.Chem.Ges.60B- 2438-1927
50. J. Von BRAUN et W.TEUFFERT Ber.Dtsch.Chem.Ges.58B 2210-1925
51. B.K. SINGH et A.B. LAL Nature t 114 p.911 - 1939
52. Y.R. NAVES Helv.Chim.Acta t.30 p. 769 - 1947.
53. M.GUILLOT et R. BABIN C.R. t 229 p. 1363 - 1949
54. R.H. PICKARD et W.O. LITTLEBURY J. Chem. Soc. London t 91,
p.1973 - 1907
55. R. DELABY Thèse doct.Sciences Paris 1923.
56. G. VAVON Bull. Soc. Chim. France - 4-49-941.
57. Y. ASAHINA et M. ISHIDATE Ber. dtsch. chem.Ges t .68 p.555
1935
58. G. KOMPPA & S. BECKMANN Lieb. Ann.Chem. t 522 p.13 - 1936
59. BILTZ Ph. Ch. t 27 p.541-545 - 1898
60. M. LIPP. Ber. dtsch. Chem. Ges t 74 p.9 - 1941
61. W.N. KRESSTINSKI, M. NEMILOW, I. BARDYCHEW, SHUM. ob. Chim.
t 7 - p.433 1937
62. BODE Ber. dtsch. Chem. Ges. t 70 - p.1178 - 1937
63. R.H. PICKARD & J. HENYON J. Chem. Soc. London t 99,p.45.1911
64. R.A. WEERMAN Rec. trav. Chim. Pays-Bas t 37 p.45 - 1917-1918

2ème Sujet : Proposition donnée par la Faculté.

Pouvoir antigénique des petites molécules.

Paris, le 25 Avril 1950

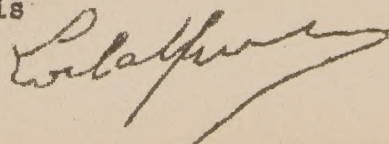
VU Le Doyen



VU et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Le Vice-Président du Conseil de l'Université
de Paris



Tiré au Duplicateur

par

CIRCULAIRES-PUBLICITE

71 Bd Raspail - PARIS VIe

